

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Robert PETIT

né le 21 Janvier 1933 à Montluçon (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 18 Mai 1965

Les tendances actuelles de la
chimiothérapie antituberculeuse
La place des thioamides

Président : M. MOLINA *Professeur*

Membres du Jury : M. BERNARD-GRIFFITHS *Professeur*

M. MEYNIEL *Professeur*

M. RENARD *Professeur Agrégé*

IMPRIMERIE PAUL COUTY
CLERMONT - FERRAND
1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Robert PETIT
né le 21 Janvier 1933 à Montluçon (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 18 Mai 1965

Les tendances actuelles de la
chimiothérapie antituberculeuse
La place des thioamides

Président : M. MOLINA *Professeur*
Membres du Jury : M. BERNARD-GRIFFITHS *Professeur*
M. MEYNIEL *Professeur*
M. RENARD *Professeur Agrégé*



Doyen : R. CUVELIER

Directeur Honoraire : M. MERLE

Assesseur : M. COULET

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET,
MM. BUREAU, FOURNIER et GAUTHIER*I. Professeurs titulaires :*

MM. BARRIER. — Clinique Chirurgicale A.
 BAUDON. — Clinique Obstétricale.
 BERGERON. — Pathologie Médicale.
 BERNARD-GRIFFITHS. — Clinique Médicale A.
 COULET. — Botanique et Microbiologie.
 CUVELIER. — Hydrologie et Climatologie.
 DASTUGUE. — Chimie Biologique et Pharmacodynamie.
 DAUPHIN. — Chimie Pharmaceutique et Toxicologie.
 FEBVRE. — Pharmacie Galénique.
 GRAS. — Thérapeutique.
 JACQUEMET. — Technique chirurgicale.
 LATAIX. — Pathologie Chirurgicale.
 MEYNIEL. — Biophysique médicale.
 MOLINA. — Clinique Pneumo-phtisilogique.
 PETIT. — Médecine Légale et Médecine Sociale.
 POURRAT. — Matière Médicale.
 ROUHER. — Clinique Ophtalmologique.
 TERRASSE. — Clinique Médicale B.
 THIEBLOT. — Physiologie.
 TRONCHE. — Pharmacie Chimique.
 TURCHINI. — Histologie et Embryologie.
 VAURS. — Bactériologie et Hygiène.
 VIALLET. — Professeur à titre personnel.
 WILLEMIN-CLOG. — Clinique Médicale Infantile.

II. Professeurs sans chaire :

MM. BASTIDE. — Sciences Naturelles.
 DUCHENE-MARULLAZ. — Physiologie.
 GERMAIN. — Clinique Chirurgicale B.
 POROT. — Neurologie et Psychiatrie.

III. Maîtres de Conférences agrégés :

MM. ALFIERI. — Physique Médicale.
 BERGER. — Chimie Analytique.
 BOSSY. — Anatomie.
 Mlle CHATONIER. — Chimie Minérale et Minéralogie.
 MM. CLUZEL. — Bactériologie.
 N. — Biochimie médicale.
 DELAGE. — Anatomie pathologique.
 Mmes GAILLARD. — Physique Pharmaceutique.
 MOINADE. — Médecine Générale et Thérapeutique.
 MM. PIGNIDE. — Médecine Générale.
 VENRIES DE LAGUILLAUMIE. — Anatomie Pathologique.

IV. Agrégés :

MM. CHAMPEIX. — Médecine Légale et Médecine du Travail.
 FOURRIER. — Orthopédie.
 HOUDARD. — Chirurgie générale.
 JALLUT. — Médecine Générale.
 JANNY. — Neuro-Chirurgie.
 MENUT. — Pédiatrie et Puériculture.
 MERCIER. — Chirurgie Générale.
 Mlle RAMPON. — Médecine Générale.
 MM. RENARD. — Pneumo-phtisilogie.
 TOURNILHAC. — Neurologie et Psychiatrie.

Secrétaire Principal de la Faculté : M. BERTHON.

Bibliothécaire universitaire : M. ARCHIMBAUD.

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation (Délibération en date du 6-6-1956).

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FILLE

A TOUTE MA FAMILLE

Avec toute mon affection.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur MOLINA

Professeur de Clinique Pneumo-phthisiologique
Médecin des Hôpitaux

Pendant les deux années passées dans son service nous avons pu apprécier son dynamisme infatigable, son enthousiasme communicatif, ses qualités didactiques remarquables. Il nous a inspiré ce travail et nous a constamment guidé dans son élaboration. Pour le constant intérêt qu'il a toujours porté à notre avenir, qu'il veuille trouver ici la preuve de notre indéfectible attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE

M. le Professeur BERNARD-GRIFFITHS

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques

L'année d'internat passée dans son service nous a permis d'apprécier sa courtoisie souriante, son extrême affabilité alliées à une sage pondération et un sens clinique incomparable. Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait de bien vouloir juger ce travail.

M. le Professeur MEYNIEL

Professeur de Biophysique
Chevalier des Palmes Académiques
Croix de Guerre 1939-45

Nous avons été immédiatement conquis par sa cordiale simplicité, la vivacité de son esprit et l'étendue de ses connaissances. Nous sommes touché de la sympathie dont il nous honore et c'est un grand plaisir pour nous de le voir siéger aujourd'hui parmi nos juges.

M. le Professeur Agrégé RENARD

Agrégé de Pneumo-phthisiologie
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Santé Publique
Officier des Palmes Académiques

Il a guidé nos premiers pas dans la spécialité que nous avons choisie. Que sa bienveillance à notre égard trouve ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

Au Docteur RIST

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris

*Qui a effectué la plus grande partie des
antibiogrammes et qui nous a prodigué ses
conseils éclairés tout au long de ce travail.*

Au Docteur CHEMINAT

Chef de Clinique Pneumo-phthisiologique
Médecin Assistant des Hôpitaux

*Il a collaboré activement à l'élaboration
de ce travail. Qu'il trouve ici le gage d'une
solide amitié cimentée par trois années de
travail en commun.*

Au Docteur SIROT

Médecin Directeur du Sanatorium Clémentel

*Nous le remercions d'avoir bien voulu
s'associer à cette étude. En témoignage de
notre profonde reconnaissance.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur POMMÉ

Ancien Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique à la Faculté
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Commandeur de la Légion d'Honneur
Médaille Militaire
Officier des Palmes Académiques
Officier de la Santé Publique
Croix de Guerre T.O.E.

M. le Professeur PETIT

Professeur de Médecine Légale et de Médecine Sociale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques

M. le Professeur TERRASSE

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques
Croix de Guerre 1939-45

M. le Professeur GRAS

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Croix de Guerre 1939-45

M. le Professeur GERMAIN

Professeur de Clinique Chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques
Croix de Guerre 1939-45

Mme le Professeur Agrégé MOINADE

Maître de Conférences Agrégé de Médecine Générale et Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

M. le Professeur Agrégé JALLUT
Agrégé de Médecine Générale
Médecin Assistant des Hôpitaux

M. le Docteur NEVEU
Chargé d'un Cours d'Urologie
Chirurgien-Urologue des Hôpitaux
Officier des Palmes Académiques

M. le Docteur AILLOT
Chargé d'un Cours d'Anesthésiologie et Réanimation
Médecin Assistant des Hôpitaux

M. le Docteur BOURDEIX
Chirurgien des Hôpitaux

M. le Docteur MAGNE
Chirurgien des Hôpitaux

M. le Docteur BELIN
Médecin des Hôpitaux

M. le Docteur PLANCHE
Médecin des Hôpitaux

M. le Docteur PUVINEL
Médecin Assistant des Hôpitaux

A NOS CAMARADES D'INTERNAT ET D'EXTERNAT

INTRODUCTION

Il y a bientôt une vingtaine d'années, la découverte successive de la streptomycine, de l'acide paraamino-salicylique, puis plus tard de l'isoniazide, substances chimiques actives contre le bacille de Koch, bouleversa le traitement de la tuberculose dont la collapsothérapie et la cure hygiéno-diététique en résumaient alors les modalités.

La thérapeutique de la tuberculose obéit maintenant à des règles bien précises : chimiothérapie associée et prolongée dans laquelle l'I.N.H. joue un rôle extrêmement important.

Voilà maintenant plus de treize ans que la remarquable activité antituberculeuse de l'I.N.H. fut mise en évidence simultanément par plusieurs chercheurs et l'on s'interroge encore sur les meilleures associations à employer; la plus utilisée est l'association d'I.N.H., de streptomycine et d'acide para-aminosalicylique. Mais la résistance primaire de plus en plus fréquente et la résistance acquise des bacilles de Koch après traitement plus ou moins régulier chez des tuberculeux chroniques rendent souvent l'I.N.H. inutilisable. Le clinicien se trouve alors devant l'obligation de s'adresser à des médicaments dits de relais beaucoup moins actifs et d'une toxicité non négligeable. Parmi ceux-ci, on utilise de préférence des médicaments à action bactéricide tels l'éthionamide, la cycloserine ou le pyrazinamide, aux médicaments à action bactériostatique comme la kanamycine et la viomycine d'une efficacité plus douteuse.

Dans cette étude qui est le fruit du travail de la clinique de pneumophthisiologie de Clermont-Ferrand pendant les années 1964-1965, nous avons essayé de nouvelles associations où nous avons fait la plus large part aux thioamides. Parmi ces médicaments, nous nous sommes adressés à l'un des derniers nés : le 1321 TH ou thioamide de l'acide alphapropyl-isonicotinique, dérivé voisin de l'éthionamide. Ainsi que cela s'était produit pour le 1314 TH au tout début de son apparition dans la chimiothérapie antituberculeuse, nous avons voulu apprécier la valeur de ce thioamide, non seulement comme médicament de relais, mais aussi dans le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire (vu le pourcentage relativement important de résistances primaires).

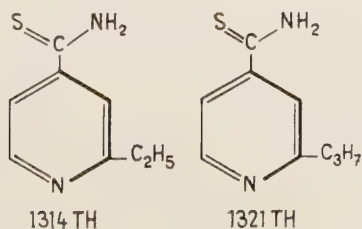
HISTORIQUE

En 1944, Waksman découvre le premier produit actif sur le bacille de Koch : la streptomycine, puis en 1948, Bernheim et Lehmann montrent l'activité antituberculeuse de l'acide paraaminosalicylique. Mais en 1952, la mise en évidence presque simultanée par deux équipes de chercheurs aux U.S.A. et une en Allemagne, de l'activité bactériostatique de l'isoniazide que les chimistes connaissaient depuis 1912, a bouleversé les méthodes thérapeutiques de la tuberculose et transformé le pronostic de la maladie.

Depuis, la pharmacopée s'est enrichie de nombreux produits antituberculeux, et parmi les derniers venus, les thioamides nous ont semblé occuper une place privilégiée.

En 1956, la découverte du 1314 TH ou éthioniamide par Mme Grumbach, Rist, Libermann, Moyeux, Calls et Clavel, a fait bénéficier l'arsenal thérapeutique antituberculeux d'un médicament très efficace. Ils ont montré que le 1314 TH était aussi actif *in vivo* qu'*in vitro* sur les bacilles tuberculeux isoniazido-résistants que sur les bacilles normaux. Malheureusement, sa tolérance digestive n'est pas toujours bonne malgré les diverses voies d'administration ou les réductions de posologie. Il apparut intéressant à ces auteurs de rechercher dans le groupe des dérivés des thioamides un produit dont la tolérance soit supérieure avec une efficacité au moins égale. Parmi ces produits, plusieurs se sont montrés légèrement plus actifs que l'éthioniamide *in vitro* et certains de ceux-ci *in vivo* également. L'un d'entre eux, le 1321 TH ou 9778 RP retint particulièrement leur attention. Ce médicament diffère assez peu de l'éthioniamide quant à la structure chimique, puisque seul un radical propyle remplace le radical éthyle du 1314, c'est le thioamide de l'acide alpha-propyl isonicotinique (voir tableau I). C'est à celui-ci que nous nous sommes adressés pour mener à bien cette étude.

TABLEAU I



ETUDES EXPERIMENTALES DES THIOAMIDES.

Les études expérimentales en vue de préciser l'activité antituberculeuse de ces deux produits ont été réalisées par Rist et Mme Grumbach en 1956, et reprises pour le 1321 TH plus extensivement en 1959 par H. Noufflard et S. Berteaux. *In vitro*, le 1314 et le 1321 ont montré une action bactéricide presque identique avec une légère supériorité pour le 1321. Mais les difficultés de préparation de ce dernier produit et son prix de revient que l'on estimait particulièrement élevé, semblaient en limiter l'intérêt et lui faire préférer l'éthionamide (6 à 8 fois moins cher). *In vivo*, la supériorité du 1321 sur le 1314 a été constatée chez la souris par H. Noufflard avec des concentrations sériques d'ailleurs plus faibles. Chez le cobaye tuberculisé, on ne retrouve pas de différence d'action entre les deux produits. Mais pour Rist, tout dépend des conditions dans lesquelles on mesure l'activité du médicament. Le 1321 paraît légèrement plus actif lorsqu'on utilise la méthode des survies et plus nettement encore chez l'animal d'expérimentation tuberculisé par le bacille bovin. Notons enfin qu'il existe une résistance croisée entre le 1314 et le 1321.

Les premiers essais cliniques du 1314 furent effectués en 1957 par le Professeur Brouet. Cette étude met en évidence l'activité indiscutable du 1314 TH sur les signes cliniques, radiologiques et bactériologiques, mais aussi la médiocrité de la tolérance digestive de ce médicament qui entraîne anorexie, état nauséeux, vomissements. Puis plus tard, des ictères sont décrits au cours des traitements par le 1314. On remarque également l'apparition à une fréquence moindre de troubles cutané-muqueux à type d'acné, de troubles psychiques, des troubles neurologiques.

C'est également Brouet qui effectue les premiers essais cliniques du 1321 TH en 1962-1963. Il utilise le produit seul pendant 90 jours chez des tuberculeux non traités et montre que le médicament est beaucoup mieux supporté dans l'ensemble que le 1314, surtout du point de vue digestif. Par contre, un malade fut atteint de troubles psychiques sévères qui cédèrent après l'arrêt du 1321 et un autre eut un ictère d'évolution mortelle. Quant à l'efficacité du produit, elle apparaît au moins égale à celle du 1314 tant au point de vue radiologique que bactériologique, et nettement supérieure quant à l'effet sur l'état général et la courbe pondérale.

Enfin, différentes autres études expérimentales ont montré la parfaite innocuité du 1314 et du 1321 qui ne provoquent chez l'animal d'expérimentation, en particulier le chien, aucune lésion organique ni trouble grave des grandes fonctions, même lorsqu'il est administré à des doses importantes et pendant longtemps. Signalons en particulier qu'aucune atteinte hépatique n'a été constatée au cours de ces différentes études (Dubost, Fournel, Ganter, Julou, Lavigne, Myon, Pascal).

MÉTHODE D'ÉTUDE

Notre étude a porté sur 124 malades, 95 hommes et 29 femmes, présentant une tuberculose pulmonaire récente ou ancienne (51 de ces malades ont moins de 40 ans; 73 ont plus de 40 ans). Nous désignons sous le nom de tuberculose récente les formes datant de moins de 6 mois et n'ayant jamais reçu de traitement, le reste étant représenté par les formes anciennes, chroniques, déjà traitées ou les rechutes.

Dans le premier cas, le malade reçoit le 1321 TH à la dose de 0,500 g par jour, soit 4 comprimés à 0,125 en deux prises fractionnées dans la journée, associé à l'I.N.H. à la dose de 8 à 10 mg/kg par voie orale ou intramusculaire.

Nous nous sommes basés, pour établir ces doses, sur l'expérimentation récente de Rist et Mme Grumbach concernant l'association éthionamide-I.N.H. Chez la souris, en effet, ces auteurs ont établi que lorsque les bacilles sont sensibles à l'I.N.H., on peut réduire la dose d'éthionamide à 0,5 g à condition que l'I.N.H. soit donné à un assez fort dosage (0,5 g). Autrement dit, si l'on donne 500 mg par jour d'isoniazide, la dose complémentaire d'éthionamide peut être réduite à 500 mg.

Dans le deuxième cas (formes chroniques ou rechutes), on administre six comprimés de 1321 TH (0,750 g) et un ou deux médicaments antibacillaires que le malade n'a jamais reçu ou qui sont encore actifs d'après l'antibiogramme. Nous avons utilisé autant que possible, parmi ces médicaments, ceux qui ont une activité bactéricide, qui sont diffusibles, à des doses suffisantes et le plus souvent en association triple.

Les 124 malades de notre enquête se répartissent comme suit : 102 malades ont été hospitalisés dans le Service de la Clinique Pneumophtisiologique, 22 malades ont été hospitalisés au Sanatorium Clémentel. 79 de ces sujets ont eu un traitement de plus de trois mois allant jusqu'à un an et plus, 45 ont eu un traitement qui a duré moins de trois mois.

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT (*Tableaux II et III*).

Elle comprend :

Surveillance clinique de l'état général, du poids, de la température et des signes éventuels d'intolérance : digestifs, nerveux, cutanés, psychiques.

Surveillance biologique : contrôle de la vitesse de sédimentation, de la numération et de la formule sanguine tous les mois. D'autre part, l'étude particulière de la fonction hépatique avec recherche mensuelle :

- du syndrome inflammatoire par les tests de floculation;
- de la fonction excréto-biliaire par le dosage de bilirubinémie directe ou indirecte, des phosphatases alcalines;
- du syndrome hépato-prive par le dosage de la prothrombine;
- du syndrome de cytolyse par le dosage des transaminases (S.G.O.T. et S.G.P.T.) ;
- des signes d'altération fonctionnelle globale par l'épreuve de la brome-sulfone-phtaléine;
- enfin, surveillance également de la fonction rénale par des dosages réguliers d'urée sanguine et des examens cyto-bactériologiques des urines.

De plus, chez quelques-uns de nos malades présentant des troubles divers, on pratiqua des tests au tryptophane ou de pyridoxinurie provoquée.

SURVEILLANCE RADIOLOGIQUE.

Une radiographie pulmonaire est pratiquée tous les mois et complétée par des tomographies tous les deux mois.

SURVEILLANCE BACTERIOLOGIQUE.

A l'entrée, le bacille de Koch est recherché dans les expectorations ou dans les sécrétions recueillies par tubage gastrique, soit à l'examen direct, soit par homogénéisation. Cette recherche est répétée pendant six jours de suite si les premiers résultats sont négatifs. Ces produits sont ensuite systématiquement mis en culture en vue d'un antibiogramme d'emblée. Puis, tous les mois, nouvelle recherche de bacilles de Koch dans l'expectoration et la culture. Un autre antibiogramme est pratiqué deux mois après le début du traitement s'il persiste encore des bacilles, puis tous les deux mois en cas de cultures positives.

TABLEAU II

Exemple de fiche individuelle de traitement (Bactério-Radio-Clinique)

M. G., Marius, 65 ans Sexe masculin	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin
Recherche directe	+ 5 B.K./ Champ.	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative
Homogénéisation		Positive	Négative	Négative	Négative	Négative
B.K. culture	Positive	Positive	Positive	Positive		
Résist. 1314			Sensibilité totale			
strepto.			à tous les antibiotiques			
P.A.S.						
I.N.H.						
Radios						
Tomos	Lésions très étendues et ulcérées, surtout à droite	Diminution très impor- tante des cavités	Amélioration franche	Amélioration franche	Nettoyage opacité poumon droit Nettoyage total à gauche	Poursuite de l'amélioration
Poids	56 kg	53 kg	59 kg	62,3 kg	63 kg	65 kg
Observation clinique	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	Crise comitiale E.E.G. : normal	Troubles digestifs à type de brûlures gastriques. S/N de bismuth. Disparition des gastralgies.	Crise comitiale. E.E.G. : normal. Test au tryptophane: negatif

TABLEAU III
Exemple de fiche individuelle de traitement (Biologique)

M. G... Marius, 65 ans Sexe masculin	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin
V.S.	75 mm	20 mm	17 mm	22 mm	12 mm	8 mm
N.F.	H : 3.750.000 L : 8.000 (formule normale)	H : 3.400.000 L : 6.200 (formule normale)	H : 3.700.000 L : 7.100	H : 3.900.000 L : 7.000	H : 4.000.000 L : 5.600	H : 4.200.000 L : 6.000
Transaminases S.G.O.T.	45	60	159	163	50	48
S.G.P.T.	18	28	59	79	20	19
Tests hépatiques :						
Gros	+	+	+	+	+	+
Mac Lagan	—	Douteux	—	—	—	—
Kunkel Zinc	—	—	—	—	—	—
Phosphatases acides	45 U. Berger	55	15	25	32	30
alcalines	8,5 U. Bod.	6	5	3	3	4
Prothrombine	71 %	66 %	64 %	85 %	80 %	86 %
Bilirubinémie indirecte	7 mg/l	8 mg/l	7 mg/l	11 mg/l	13 mg/l	12 mg/l
B.S.P.	Normale	K inférieur à la normale	Normale	Normale	Inférieure à la normale	Normale
Cytochimie des urines	Normale	Normale	Normale	Quelques cristaux d'oxalate de chaux	Normale	Normale

ETUDE DE LA TOXICITE ET DE LA TOLERANCE

L'étude de la toxicité et de la tolérance du 1321 porte sur les 124 malades. Notons cependant que, parmi les 102 malades d'hôpital, 4 sont sortis contre avis médical au bout de quelques jours d'un traitement qui semblait bien supporté.

Quarante malades ont présenté des troubles divers : chez 21 d'entre eux, ces troubles ont été minimes et ont permis la poursuite du traitement. Dans 19 cas, par contre, des troubles sévères ont amené l'arrêt de la thérapeutique et un changement de traitement. Nous envisagerons d'abord l'étude détaillée de ces troubles, puis nous étudierons dans un deuxième chapitre un certain nombre de constatations qui objectivent la bonne tolérance de la médication.

A. — TOXICITE (*Tableau IV*).

1. Les troubles digestifs : 28 cas.

a) *Les troubles mineurs* : 14 malades présentèrent des troubles digestifs mineurs :

— Anorexie dans un cas au début du traitement, cédant au bout de quelques jours.

— Gastralgies à type de brûlures, avec nausées et quelques vomissements, chez 12 de nos malades, apparaissant dans les quatre premiers mois du traitement, régressant après administration de poudres inertes pour ne plus jamais se manifester. Remarquons que parmi ces 12 sujets, 8 étaient des éthyliques notoires, dont l'hospitalisation n'avait pas tempéré le penchant immodéré pour les boissons alcoolisées.

— Enfin, dans un autre cas, les nausées nocturnes qu'alléguait le malade ne semblaient pas être dues directement au traitement (I.N.H.-1321).

b) *Les troubles sévères* : chez 14 malades, les troubles ont été suffisamment intenses pour entraîner l'arrêt de la médication en général dans les premières semaines de traitement.

TROUBLES GASTRIQUES (11 cas).

Ce sont des brûlures digestives persistantes, que rien ne calmait, des vomissements, des nausées, de la diarrhée qui chez 9 de nos malades amenèrent l'arrêt du 1321. Notons que parmi ces malades, 2 avaient déjà reçu de l'éthionamide et ne l'avaient pas mieux supporté. Dans un autre cas, une dysphagie ne céda qu'avec l'arrêt de l'I.N.H. Quant au 11^e cas, il s'agissait d'une personne atteinte d'un ulcus gastrique qui se plaignait de violentes gastralgies malgré un traitement anti-ulcéreux correct; seul l'arrêt du 1321 amena la cédation des douleurs.

TABEAU IV

Toxicité

Troubles	Gastriques	Ictères	Hépatites anicté- riques	Neuro- psychiques	Cutanés	Divers	Total
Mineurs	14		3	2	3	3	25
Sévères Arrêt du 1321 TH	11	3	3	1		2	20 nécessitant l'arrêt chez 19 malades (soit 15 %)
Total	25	3	6	3	3	5	45 troubles intéressant 40 malades (soit 32 %)

TROUBLES HÉPATIQUES : LES HÉPATITES ICTÉRICÈNES (3 cas).

L'apparition successive d'ictère chez 3 de nos malades nous a particulièrement alarmés. Nous avons jugé intéressant d'en rapporter ici les trois observations.

Première observation :

Monsieur P..., 61 ans, retraité, entre dans le service le 5 février 1964 avec le diagnostic de rechute de tuberculose pulmonaire.

Monsieur P... vient d'un service de chirurgie générale où il a été hospitalisé à la suite de moelena répétés. Les radiogra-

phies digestives ayant montré l'existence d'un ulcère, on a pratiqué une gastrectomie subtotal, les suites opératoires furent simples et le malade nous est adressé un mois après son intervention. Notons que ce malade avait déjà reçu depuis début décembre, 600 mg d'I.N.H. et du P.A.S. par voie intraveineuse tous les jours. A son entrée dans le service, le malade est en assez mauvais état général : 45 kg pour 1,68 m. Il tousse un peu et cette toux ramène une expectoration mucopurulente, il n'a pas de température, l'auscultation pulmonaire s'avère normale. La T.A. est élevée à 20/14, l'auscultation cardiaque ne décèle aucune anomalie. Au point de vue digestif : il existe un léger subictère conjonctival, une langue très saburrale, le foie n'est pas augmenté de volume, la rate n'est pas palpable. Monsieur P... se plaint d'une légère anorexie; il est vrai que son intervention chirurgicale est encore très proche. L'examen neurologique est strictement normal. A noter une surdité bilatérale importante.

La radiographie pulmonaire montre une opacité rétractile du sommet droit avec ulcérations multiples, un semis nodulaire de la base droite avec cul-de-sac costo-diaphragmatique droit comblé. Les tomographies de sommet confirment l'existence de lésions ulcérées du sommet droit.

La bacilloscopie est positive.

Les différents examens sanguins montrent une petite anémie à 3.700.000, une urée sanguine à 0,22 g/l, une glycémie à 0,84 g/l, la vitesse de sédimentation est à 13 mm à la première heure, le cholestérol à 2,24 g, les phosphatases alcalines à 4 unités Bodansky, la bilirubine indirecte à 7 mg/l, les tests hépatiques de floculation légèrement perturbés : réaction de Mac Lagan négative, réaction de Gros légèrement positive, réaction de Kunkel Zinc positive.

L'électrophorèse révèle une augmentation des gamma-globulines.

La B.S.P. est subnormale. On adjoint au traitement P.A.S.-I.N.H. du 1321 TH à la dose de 500 mg par jour.

— 16 jours après le début du traitement, le malade se plaint de troubles digestifs à type de brûlures qui sont rapidement calmées par l'absorption de poudres inertes.

— Le 30^e jour, apparition d'un ictère franc, généralisé cutané et muqueux avec prurit et petite douleur épigastrique, asthénie importante et anorexie persistante. Les urines sont rares et foncées, avec présence de sels et pigments biliaires, les selles sont décolorées. On arrête alors tout traitement. Des examens sanguins ne montrent pas d'élévation de la V.S. (5 mm à la 1^{re} heure). Mais les tests hépatiques de floculation sont, par contre, tous positifs, la bilirubine directe à 64 mg/l, le cholestérol à 2,96 g. Les transaminases S.G.O.T. sont très élevées : 830 unités, ainsi que les S.G.P.T. : 530 unités. Les phosphatases alcalines atteignent 13 unités Bodansky.

Entre temps, l'antibiogramme nous révèle une résistance des bacilles de Koch à la streptomycine et à l'I.N.H. On reprend quelques jours plus tard un traitement sans 1321 avec cyclosérine et viomycine. L'ictère va régresser rapidement ; dix jours plus tard, les muqueuses et les téguments se dépigmentent. Au bout d'un mois, si les tests hépatiques sont toujours positifs, les transaminases S.G.O.T. sont à 380 unités, les S.G.P.T. à 250 unités, les phosphatases alcalines revenues à 5,5 unités Bodansky. Il n'y a plus de sels ni de pigments biliaires dans les urines. Tout va rentrer dans l'ordre très rapidement et notre malade est encore actuellement hospitalisé dans notre Service avec un état pulmonaire très amélioré ; les épreuves d'exploration hépatique sont redevenues normales.

Deuxième observation :

Monsieur A... Gérard, 22 ans, entre dans le service en avril 1964, atteint d'un pyopneumothorax gauche d'origine tuberculeuse. Le malade est en mauvais état général ; la température est voisine de 40. Le bacille de Koch est retrouvé dans l'expectoration et dans le liquide de ponction pleurale. Devant la gravité de son état, un traitement quadruple à base de streptomycine, I.N.H., 1321 et P.A.S. est aussitôt institué. Quelques jours après, le malade se plaint de troubles digestifs à type de brûlures et de nausées. On interrompt le P.A.S. et on laisse le malade sous trois antibiotiques. L'évolution se fait favorablement. La température revient à la normale, mais devant le collapsus pulmonaire persistant et l'épanchement difficilement tarissable, on institue deux mois après un drainage permanent avec aspiration intermittente. Le résultat n'étant pas totalement satisfaisant, on décide de pratiquer des instillations endo-bronchiques d'antibiotiques. Le poumon revient alors très vite à la paroi et le malade sort du service au mois de novembre 1964, avec un état général floride, les bacilloscopies négatives depuis de longs mois ; on lui prescrit un traitement ambulatoire avec 500 mg d'I.N.H. et 500 mg de 1321. Nous devons le revoir à notre consultation chaque mois.

Un mois après sa sortie, il se plaint de quelques troubles digestifs vagues dont son médecin traitant vient rapidement à bout avec un petit traitement symptomatique. Mais quelques jours après, soit *huit mois* après le début du traitement, apparaît un ictère franc cutanéomuqueux avec urines hautes en couleurs. Il n'y avait ni prurit ni température. Le 1321 est arrêté immédiatement, l'ictère rétrocede rapidement et nous voyons le malade un mois après à notre consultation. L'ictère a complètement disparu, les transaminases sont à 40 unités S.G.O.T. et 32 unités S.G.P.T., la bilirubinémie à 22 mg/l et les tests hépatiques de floculation négatifs, sauf le Kunkel Zinc légèrement positif. Le malade est actuellement en excellent état et le 1321 a été interrompu.

Troisième observation :

Monsieur P... Emile, 63 ans, entre dans le service au mois de mars 1964 avec le diagnostic de tuberculose pulmonaire.

L'état général est très précaire, il n'y a pas de température. Il s'agit d'une tuberculose pulmonaire ulcérée, bilatérale, étendue avec hydropneumothorax gauche; les bacilloscopies sont positives. Antécédents d'ulcus duodénal traité par gastrectomie et de lithiase vésiculaire ayant entraîné une cholécystectomie, de plus, il existe une légère imprégnation éthylique. Les examens sanguins montrent une petite anémie à 3.900.000, une vitesse de sédimentation à 68 mm pour la première heure. Les transaminases à 22 unités S.G.O.T. et 8 unités S.G.P.T., les tests hépatiques de floculation légèrement perturbés.

Test de Gros : douteux.

Test de Mac Lagan : négatif.

Test de Kunkel Zinc : positif.

Les phosphatases alcalines sont à 5 unités Bodansky, la prothrombine à 57 %, la bilirubinémie à 9 mg/l, la B.S.P. légèrement perturbée.

On institue alors un traitement triple : streptomycine, 1 g par jour; I.N.H., 500 mg; et 1321, 500 mg.

Mais deux mois après, nous recevons l'antibiogramme fait sur la première culture : il décèle une résistance primaire totale à la streptomycine et à l'I.N.H.

Nous supprimons ces deux médicaments et nous leur substituons de la kanamycine et du pyrazinamide. L'évolution se poursuit favorablement, la culture se négative au troisième mois. C'est alors que le malade sort contre avis médical mais consent à se faire suivre tous les mois à notre consultation. Il poursuit le même traitement. Deux mois après, une rechute radiologique et bactériologique entraîne sa réhospitalisation. On demande de nouveau une résistance et on poursuit le même traitement kanamycine, 1321 et pyrazinamide. Sept semaines plus tard, alors que le traitement semblait bien supporté, apparaît un ictère cutanéomuqueux, sans fièvre ni prurit qui s'accroît peu à peu. Les transaminases S.G.O.T. sont à 630 unités et S.G.P.T. : 450 unités. Les tests hépatiques sont tous positifs, la bilirubine à 60 mg/l, les phosphatases alcalines à 10 unités Bodansky. Au même moment, nous recevons le résultat du dernier antibiogramme qui montre l'apparition d'une résistance au 1314, donc au 1321 (voir plus loin) et nous interrompons immédiatement le pyrazinamide, sachant sa toxicité hépatique, et le 1321 désormais inutile.

L'ictère régresse cliniquement très vite en dix jours, les muqueuses et les téguments retrouvent leur coloration normale, quant aux examens biologiques, ils montrent un retour au taux normal de transaminase (55 S.G.O.T., 94 S.G.P.T.). Les phosphatases alcalines sont à 6,5 unités Bodansky, la bilirubine à 20 mg/l, seuls les tests hépatiques de floculation sont encore tous positifs et cela trois semaines après le début de l'ictère.

Signalons à ce propos que nous avons observé chez un quatrième malade l'apparition d'un ictère deux mois après l'arrêt du traitement. Le malade étant sorti contre avis médical, ictère dont l'étiologie peut être discutée, mais où le 1321 a peut-être joué un rôle sans qu'on puisse l'affirmer.

Notons qu'un ou plusieurs ictères ont déjà été signalés par Brouet et collaborateurs dans leurs premiers essais cliniques du 1321 TH : il faut en rapprocher les nombreuses publications françaises (Gerbeaux, de Voogd, Brouet, Veran) et étrangères sur la relative fréquence des ictères au cours du traitement des tuberculeux par l'éthionamide, sans que l'on puisse formellement accuser ce médicament. Or, de nombreuses études expérimentales ont toujours montré la parfaite innocuité de l'éthionamide et du 1321 vis-à-vis de la glande hépatique. On sait d'autre part la difficulté que l'on éprouve en clinique à incriminer formellement un médicament dans l'étiologie de l'ictère chez les tuberculeux pulmonaires traités, d'autant que le syndrome biologique est commun avec celui de l'hépatite virale (Benhamou et Fauvert).

Chez notre premier malade, le rôle du 1321 nous paraît tout de même devoir être retenu, puisque c'est 30 jours après l'adjonction du produit au traitement que l'accident est survenu et que nous n'avions pas d'autres hépatites dans le Service. Le chiffre normal de la vitesse de sédimentation plaide aussi en faveur d'un ictère médicamenteux. Il existait toutefois, avant ce traitement, un subictère conjonctival et des tests hépatiques perturbés. De plus, il s'agissait d'un individu gastrectomisé, dénutri et éthylique, et il semble que les ictères du 1314 ou du 1321 surviennent chez des sujets en mauvais état général et au foie déjà altéré.

Quant à notre deuxième observation, le 1321 semble bien être là également le médicament à incriminer dans la genèse de l'ictère. Notons cependant qu'il a fallu 8 mois de traitement qui avait été jusque-là bien supporté pour que se manifeste l'atteinte hépatique. Signalons également que ce malade présentait une intolérance digestive à l'I.N.H. qu'il ne supporte bien qu'en suppositoire. Nous étions ici en présence d'un sujet en bon état général, au foie cliniquement sain. Peut-être là faut-il tenir compte, comme le supposent Veran et collaborateurs, d'une certaine susceptibilité individuelle ou d'un facteur allergique, d'ailleurs souvent imprévisibles.

Pour notre troisième malade, l'ictère ne peut être mis sur le seul compte du 1321, la toxicité du pyrazinamide pour la glande hépatique est bien connue et les ictères en cours de traitement sont relativement fréquents. Peut-être dans ce cas

particulier le 1321 a-t-il ajouté sa toxicité propre quoique légère à celle indiscutable du pyrazinamide. L'association 1321-pyrazinamide nous semble donc à éviter d'autant plus si le sujet a des antécédents hépatiques, comme c'était le cas chez ce malade éthylique, gastrectomisé et dont la vésicule avait également dû être enlevée. Quoi qu'il en soit, les ictères que nous avons observés représentent moins de 3 % des cas, ils ont été bénins et ont guéri rapidement après arrêt du médicament sans aucune séquelle.

HÉPATITES ANICTÉRIQUES.

L'exploration mensuelle des fonctions hépatiques nous a permis de relever l'importance du dosage des transaminases qui est de loin le test le plus fidèle dans la surveillance des traitements comportant le 1321 TH. En effet, la bilirubinémie ne s'est jamais élevée au-dessus de 15 mg, les épreuves à la brome sulfone phtaléine n'ont connu que quelques perturbations sans valeur, les phosphatases alcalines n'ont jamais excédé 5 à 6 unités Bodansky, le taux de prothrombine est toujours resté dans les limites du taux normal.

L'élévation des transaminases, par contre, chez 6 de nos malades, nous a particulièrement inquiétés.

C'est après trois mois de traitement que chez l'un d'entre eux on constata une élévation des transaminases à 215 unités S.G.O.T. et 135 S.G.P.T. Le 1321 fut interrompu pendant un mois, un nouveau dosage montrant un rapide retour au taux normal des transaminases, on reprit la médication et un mois plus tard un nouveau dosage ne montra aucune élévation pathologique. Chez 3 autres malades, l'élévation des transaminases survint au 5^e mois. Pour le premier, les S.G.O.T. atteignaient 215 unités, les S.G.P.T. 660, il s'agissait d'un malade qui présentait en même temps des troubles psychiques et digestifs que nous verrons plus loin. L'arrêt du 1321 normalisera rapidement le taux des transaminases. Les deux autres virent respectivement leur taux de transaminases s'élever à 1.560 S.G.O.T. et 660 S.G.P.T. d'une part, 470 S.G.O.T. et 1.200 S.G.P.T. d'autre part. La médication fut interrompue dans le premier cas, le malade étant sorti; dans le deuxième cas, on réduisit la dose de 750 mg à 500 mg de 1321 par jour; deux mois après, ces transaminases revinrent à un taux normal. Chez un autre malade, devant l'élévation quoique discrète de 190 S.G.O.T. et 80 S.G.P.T., on décida d'interrompre momentanément la médication après 6 mois de traitement.

C'est au 10^e mois de traitement que le taux des transaminases atteignit 245 S.G.O.T. et 500 S.G.P.T. chez notre der-

nier malade qui ne ressentait aucun trouble digestif. La dose, là aussi, fut réduite (500 mg au lieu de 700 mg) et un mois après les chiffres étaient tout à fait normaux.

Au total, les transaminases nous semblent le test le plus fidèle (surtout les S.G.P.T.) dans la surveillance du traitement par les thioamides (ici le 1321 TH). Ces constatations concordent d'ailleurs avec celles de Chadourne et coll. qui ont également remarqué une élévation pathologique des transaminases chez les sujets soumis à un traitement prolongé par le 1321 TH. Notons que les troubles digestifs n'ont pas été constants et ne se sont rencontrés que chez deux de nos malades. L'apparition de ces perturbations fut relativement tardive, et c'est peut-être la bonne tolérance du médicament qui permit la révélation ultérieure de la toxicité hépatique. Signalons que l'élévation des transaminases a toujours été transitoire, que dans 4 cas, la posologie dépassait 500 mg par jour (750), dose semblant dans l'ensemble la mieux supportée et la moins toxique.

En effet, 20 malades reçurent 750 mg à 1 g de 1321 par jour et parmi ceux-là, il y eut 5 troubles digestifs mineurs avec élévation du taux des transaminases, 6 troubles majeurs et un ictère nécessitant l'arrêt du 1321. Deux autres malades sur les 8 qui restent ne présentant aucun trouble ont eu une élévation de leurs taux de transaminases.

Quoi qu'il en soit, ces troubles digestifs sont comme nous le verrons (cf *Tableau V*) moins importants que ceux provoqués par le 1314.

TABLEAU V
Tolérance digestive comparée du 1321 et du 1314

Auteurs	Nombre de malades	Tolérance nulle	Tolérance mauvaise	Tolérance médiocre momentanée	Tolérance satisfaisante
Brouet 1321	36	2 5,5 %	1 2,7 %	2 5,5 %	31 86 %
Molina 1321	124	5 4 %	12 9,5 %	17 13,7 %	90 72,5 %
Ensemble des statistiques sur 1314	2.406	184 7,5 %	268 11,25 %	621 25,75 %	1.333 55,5 %

Les troubles neuro-psychiques.

Deux de nos malades présentèrent (en plus des troubles digestifs pour l'un d'eux) des crises comitiales atypiques. L'un de ces sujets, porteur d'une tuberculose pulmonaire étendue à bacilles de Koch résistants à l'I.N.H., recevait conjointement au 1321 de la streptomycine et de la cyclosérine et l'on connaît les propriétés convulsives de ce dernier médicament. Quant à l'autre malade, il avait, pour tout traitement, 500 mg d'I.N.H. et 500 mg de 1321 par jour. C'était, de surcroît, un éthylique notoire que l'hospitalisation n'avait pas assagi. Il fit sa première crise 4 mois après le début du traitement et en fit une deuxième deux mois plus tard. Les électroencéphalogrammes, pratiqués tant pour l'un que pour l'autre, ne décelèrent aucune anomalie. Malgré ces troubles, nous avons poursuivi la thérapeutique et les crises n'ont pas réapparu. Nous avons administré il est vrai, à ces sujets, de la vitamine B6 et de la vitamine PP.

Le 1321 ne nous paraît pas responsable de ces crises comitiales qui s'observent au cours de tout traitement antibiotique. Molina a rapporté, dans une étude récente, six cas d'accidents semblables et noté que ces troubles étaient assez souvent en rapport avec une carence en vitamine B6. Chez un de nos malades, le test au tryptophane était positif.

Un troisième présenta au bout de 4 mois de traitement par l'association I.N.H.-1321, de violentes douleurs abdominales et en même temps s'installe un syndrome dépressif qui entraîna l'interruption de la médication. Un séjour en milieu psychiatrique s'avéra d'ailleurs nécessaire. Brouet a également observé un cas de troubles psychiques chez un sujet traité par le 1321 TH seul. On a également auparavant rapporté de nombreux cas de troubles psychiques chez des malades recevant une association d'I.N.H.-1314.

Les troubles psychiques dus à l'I.N.H. sont bien connus des psychiatres et nous ne pouvons dire quelle est ici la part que l'on doit attribuer au 1321 ou à l'I.N.H. Dans la genèse de ces troubles, il faut peut-être y faire entrer une éventuelle carence en vitamines PP et B6. Le test au tryptophane pratiqué chez notre malade était très positif (nous y reviendrons). En outre, signalons que notre malade avait subi il y a quelques années une amputation de la main droite consécutive à un accident du travail et depuis ce jour, son état psychique s'était nettement dégradé, l'apparition d'une tuberculose sur un tel terrain avait certainement aggravé les petits troubles psychiques préexistants et comme le soulignent Etienne Bernard et collaborateurs, les antécédents psychiques

ont une grosse importance dans le développement d'un syndrome psychiatrique que la thérapeutique peut révéler ou extérioriser.

Les troubles cutanés.

Nous avons observé, chez 3 malades, l'apparition d'une acné sur le visage et sur le dos, après respectivement un et deux mois de traitement I.N.H.-1321 et dix mois du même traitement pour le troisième. Ces lésions cutanées furent associées pour l'un à des troubles gastriques, pour le deuxième à des troubles gastriques et psychiques, et pour le troisième à des troubles neurologiques (crises comitiales). Ces accidents minimes sont bien connus chez les malades traités par le 1314, ils ne sont donc pas surprenants, étant donné la parenté chimique étroite entre 1314 et 1321, et d'ailleurs les études biologiques récentes de Brouet et collaborateurs ont bien montré la chute du taux de vitamine PP chez les malades traités par le 1321 seul. Ces trois malades avaient d'ailleurs un test au tryptophane positif (voir plus loin).

Les manifestations diverses.

Nous avons groupé dans cette rubrique 5 de nos malades qui se plaignirent de troubles bizarres, souvent subjectifs et bénins, et qui disparurent rapidement. L'un accusait des courbatures, des douleurs fugaces mal localisées, assez modérées d'ailleurs, qui n'ont pas obligé à interrompre le traitement. Un autre alléguait des sensations de chaleur rétrosternale sans douleur vraie, après absorption du 1321. Une malade signalait des troubles visuels, à type de picotements ou de brouillard oculaire qu'elle avait déjà ressentis après absorption d'éthionamide, et qui disparurent après traitement symptomatique. Le quatrième avait une température persistante qui ne céda qu'à l'arrêt du 1321. Un nouvel essai du médicament entraîna aussitôt un clocher thermique.

Enfin, un cinquième malade, atteint d'une pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse, traitée avec succès par I.N.H.-1321, présenta au troisième mois de traitement des signes d'intolérance à type de *manifestations allergiques*. Ces troubles débütèrent par des vertiges, des céphalées, de l'asthénie et de l'insomnie.

Au 84^e jour, apparaît en outre une bouffissure importante du visage, la tension artérielle est à 22-11. Le lendemain, la tension artérielle est revenue à la normale (13-8), mais les vertiges et les bouffissures du visage persistent. On arrête tous les médicaments et les signes régressent rapidement. Les

tests épicutanés au 1321 et au 1314 s'avérèrent négatifs et les autres examens biologiques sont normaux. On décide alors de reprendre les médicaments un à un.

L'I.N.H. seul n'amène aucun trouble mais l'adjonction de 1321 va rapidement ramener la réapparition de céphalées, vertiges, sensation de faiblesse musculaire, poussée hypertensive à 20-10, troubles vaso-moteurs des extrémités, sueurs. La kaliémie est subnormale, les catécholamines ne sont pas augmentées, la vitesse de sédimentation est à 12 mm. On arrête définitivement le 1321 et l'on adjoint à l'I.N.H. de la streptomycine.

Ces *accidents allergiques médicamenteux* sont maintenant connus. Nous en avons rapporté un cas récent avec l'isoniazide, traité avec succès par une désensibilisation orale; mais dans ce cas, nous n'avons pas jugé utile d'entreprendre un traitement désensibilisant, car le sujet était en voie de guérison et il avait gardé une tolérance excellente aux autres médications majeures.

B. — LA BONNE TOLERANCE DU 1321.

Examinons maintenant en détail les faits qui sont à mettre à l'actif du médicament pour les différents appareils de l'économie.

Appareil digestif.

Nous avons noté scrupuleusement les moindres troubles signalés, même s'ils étaient discutables et si le 1321 ne semblait pas en être directement la cause, ou encore s'ils furent passagers. Or, sur 124 malades, 90 ne présentèrent aucun phénomène d'intolérance, même discret. Le tableau comparatif de la tolérance digestive du 1314 TH et du 1321 TH est suffisamment éloquent (*Tableau V*) puisque, dans la plupart des statistiques françaises et étrangères, le taux de tolérance satisfaisante ne dépasse pas 50 à 55 % pour le 1314, et que dans l'étude de Brouet et collaborateurs sur l'association I.N.H.-1314, seulement 30 % des malades n'accusèrent absolument aucun trouble.

Remarquons, par ailleurs, qu'un malade atteint d'une lithiase pancréatique a pu supporter la médication pendant six mois sans accident. Notons également sa bonne tolérance chez deux malades, dont un sujet ulcéreux, qui ne supportaient pas le P.A.S.

Mais ce qui est plus intéressant à signaler, c'est que le 1321 *est nettement mieux supporté du point de vue digestif que*

le 1314, puisque 11 de nos malades, atteints de formes chroniques de la maladie, et dont un bon nombre est hospitalisé en sanatorium, ont pu absorber parfaitement la drogue alors qu'ils n'avaient pu tolérer le 1314 au cours de traitements précédents.

Enfin, à propos de la tolérance hépatique, il faut noter l'observation très intéressante que nous avons pu faire chez un malade atteint d'une miliaire tuberculeuse avec méningite et d'un ictère apparu avant tout traitement, dont l'origine est vraisemblablement une hépatite tuberculeuse (tests de flocculation négatifs, S.G.O.T. à 950 unités, S.G.P.T. à 570 unités, phosphatases alcalines à 3 unités Bodansky, bilirubinémie directe : 44 mg).

Nous avons, chez ce malade, institué un traitement par I.N.H.-1321 et observé une rapide régression des lésions pulmonaires, des troubles psychiques et de l'hépatite. Un mois après, l'ictère avait complètement disparu et le taux des transaminases était revenu à la normale.

Trois de nos malades sont décédés et purent être autopsiés, l'un huit jours après le début du traitement (il s'agissait d'une mort par dissémination tuberculeuse chez un cachectique), les deux autres après un mois de traitement. La vérification anatomique n'a montré aucune lésion particulière du foie, la mort étant survenue par tuberculose aiguë pleuro-pulmonaire, à type de caséification massive avec, dans un cas, stéatose hépatique et vidange surrénalienne. Mais cette stéatose ne pouvait, en aucun cas, être rattachée au traitement.

Nutrition.

Trois de nos malades étaient des diabétiques. Chez deux de ces derniers, il n'y eut pas d'aggravation du diabète qui fut facilement équilibré. Chez le troisième malade, le diabète fut amélioré et on a pu réduire la dose d'insuline de 40 à 28 unités par jour. Ce fait est peut-être à rapprocher de l'action hypoglycémiante de l'éthionamide, rapportée par les Japonais (Abe et collaborateurs) chez les diabétiques, et qui n'a d'ailleurs jamais été retrouvée chez le sujet sain. Par contre, Pfaffenberg pense que les thioamides n'ont aucune propriété hypoglycémique et que l'amélioration du diabète observée au cours du traitement de la tuberculose par l'éthionamide est due à la guérison de la tuberculose et la reprise de l'état général.

Le système nerveux.

En dehors des deux cas cités plus haut, de crises convulsives

et des troubles psychiques chez un de nos sujets, le 1321 a été bien supporté du point de vue neuro-psychique.

Le rein.

Les différents dosages d'urée se sont tous avérés normaux et les examens cyto-bactériologiques des urines pratiqués tous les mois n'ont décelé ni albuminurie ni cylindrurie. Les examens anatomiques pratiqués chez nos trois malades autopsiés n'ont révélé aucune atteinte rénale.

Le sang et le cœur.

Mise à part l'observation rapportée plus haut de vertiges, céphalées avec hypertension, il n'y eut aucune autre manifestation sanguine ni atteinte cardio-vasculaire. Bien plus, un malade entré dans notre Service leucopénique et anémique, n'a eu aucune aggravation de sa leucopénie et son anémie se répara vite sous l'influence d'un traitement symptomatique.

Les tests au tryptophane.

Le test au tryptophane ou épreuve de xanthurénurie après charge en tryptophane, est une épreuve fonctionnelle simple destinée à rechercher dans l'organisme une carence en vitamine B6. L'I.N.H. est l'un des principaux antagonistes de la pyridoxine, c'est également l'un des médicaments qui entraîne le plus d'accidents dont l'avitaminose B6 en est la cause. Or, les thioamides ont une formule voisine de l'I.N.H. et les avitaminoses B6 au cours des traitements par le 1314 sont également connues. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de pratiquer des tests au tryptophane chez nos malades recevant l'association d'I.N.H.-1321.

Technique.

Rappelons simplement que la vitamine B6 est indispensable au métabolisme du tryptophane en le transformant en acide nicotinique. S'il y a carence de vitamine B6, le tryptophane absorbé per os n'est plus transformé en acide nicotinique, mais en dérivés quinoléiques, en particulier en acide xanthurénique qui est facilement dosable dans les urines. On considère le test comme positif si l'élimination dépasse 20 mg d'acide xanthurénique dans les 12 heures.

Nous avons pratiqué ce test chez 34 de nos malades. Vingt et un ont un test négatif. Parmi ceux-ci, 5 malades présentent des troubles digestifs dont un y associait des troubles neurologiques (crises comitiales). Seize autres malades ne présentaient aucun trouble.

Le test au tryptophane fut positif chez 13 sujets dont 5 seulement présentaient des troubles divers.

Deux des troubles neuro-psychiques et des troubles cutanés à titre d'acné, deux des troubles digestifs dont un présentait également une acné et le dernier a fait un ictère trois mois après. Les huit autres sujets ne présentaient aucun trouble particulier : il y avait deux éthyliques notoires et quatre sujets en très mauvais état général, mais chez ces sujets, les tests sont souvent positifs avant même tout traitement (Lévi-Valensi, Pluvinage), comme ce fut le cas pour 6 de nos malades.

Au total, le test au tryptophane s'est trouvé positif chez tous nos malades atteints de troubles cutanés type pellagre, chez deux de nos malades atteints de troubles neuro-psychiques. Par contre, les malades atteints de troubles digestifs avaient en majorité un test négatif, il semble bien que ce soit l'I.N.H. plus encore que le 1321 qui puisse être incriminé dans cet état carentiel. Le 1321 ne semblant pas déterminer en association avec l'I.N.H. une particulière aggravation de l'avitaminose.

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Etant donné le mode de recrutement différent, nous avons étudié séparément les malades entrés à l'hôpital (Clinique pneumo-phthysiologique) et les malades traités en sanatorium.

A. — LES MALADES D'HOPITAL.

Nous avons recensé 102 malades, entrés dans notre Service. Douze d'entre eux durent interrompre leur traitement à la suite des différents troubles qu'ils présentaient, trois atteints de tuberculose très étendue sont décédés au début du traitement et quatre sont sortis contre avis médical. Il reste 83 malades, dont 23 reçoivent du 1321 depuis moins de trois mois, et nous manquons encore de recul pour juger de l'activité du produit. Notre enquête se limitera aux 60 malades qui ont reçu un traitement égal ou supérieur à trois mois et allant jusqu'à un an.

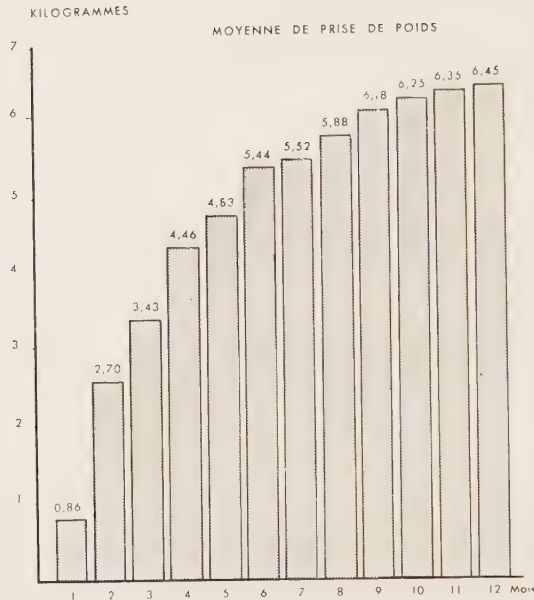
a) Etude clinique.

L'âge de nos malades s'étalait entre 17 et 72 ans : 41 hommes et 19 femmes.

Action sur l'état général et le poids (Tableau VI).

La majorité de nos malades a été traitée par l'association I.N.H.-1321. La courbe des moyennes d'augmentation de poids montre un gain de 3,4 kg au bout de trois mois, 5,4 kg au bout de six mois. Cette prise de poids peut être attribuée en partie au 1321, puisque Brouet et collaborateurs ont observé, dans leur essai clinique du 1321 seul, une prise de poids de 3,3 kg en moyenne au bout de trois mois, mais il faut surtout incriminer l'action eutrophique de l'I.N.H. qui n'a pas été contrariée par le 1321, contrairement à ce qui se passe lors de l'association I.N.H.-1314. Cette constatation cadre avec la meilleure tolérance digestive du produit. Notons simplement que l'on dut interrompre le 1321 chez deux malades, l'un au deuxième mois, l'autre au quatrième mois, à la suite d'un amaigrissement notable.

TABLEAU VI



La vitesse de sédimentation (Tableau VII).

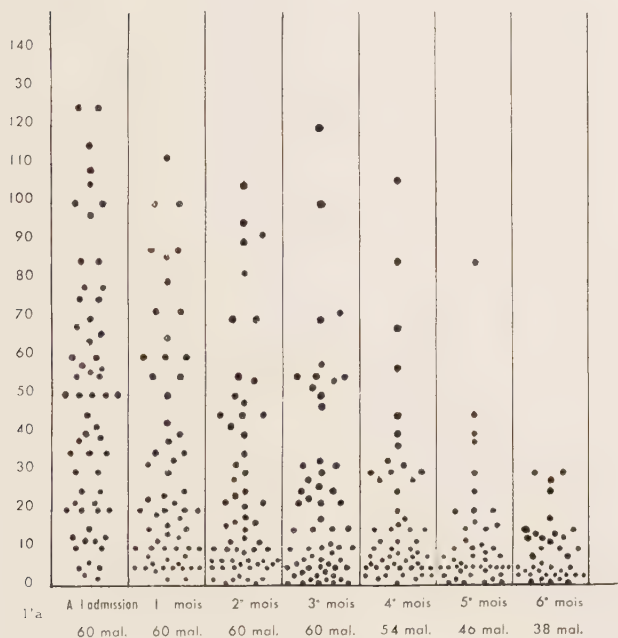
L'action sur la vitesse de sédimentation n'est pas spectaculaire et il faut souvent 4 mois et plus pour normaliser cette constante biologique quand elle est très élevée au départ. A l'entrée, 25 malades avaient une vitesse de sédimentation supérieure à 50 mm à la première heure, au bout de 3 mois il y en avait encore 10, au bout de 4 mois il n'y en avait plus que 4, à 5 mois un seul.

Action sur la température.

Vingt-six malades sur les 60 étaient fébriles à leur admission. Pour 16 d'entre eux, la température se normalisa rapidement en moins d'une semaine. Il en fallut plus de trois pour 5 autres sujets, mais l'un d'entre eux était atteint d'un pyopneumothorax avec lésions parenchymateuses étendues et l'adjonction d'un autre antibiotique fut nécessaire (streptomycine). Chez 5 autres malades, ce ne fut que trois mois après leur entrée que la température se normalisa à 37°. Parmi ces derniers, il y avait trois tuberculoses très étendues chez des malades en très mauvais état général, un pyopneumothorax chez un malade éthylique dénutri, une femme atteinte en même temps d'une affection génitale chronique que nous eûmes beaucoup de peine à juguler.

TABLEAU VII

EVOLUTION DE LA VITESSE DE SEDIMENTATION



b) Etude radiologique.

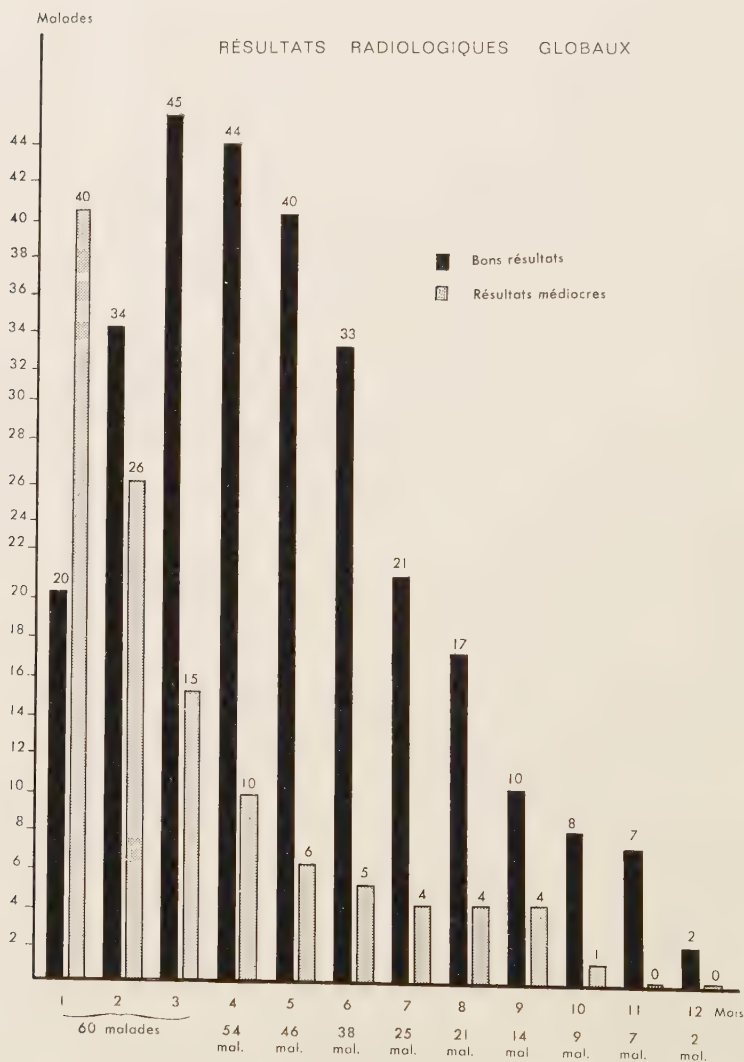
Sur les 60 malades étudiés, 14 étaient porteurs de tuberculose limitée (moins de 20 % du parenchyme pulmonaire), 22 de tuberculose de moyenne étendue (atteinte de 20 à 40 % du parenchyme pulmonaire), 24 de tuberculose très étendue (plus de 40 % du parenchyme pulmonaire). On comptait 19 tuberculoses chroniques ou rechutes et 41 tuberculoses récentes; 47 étaient des tuberculeux cavitaires, dont 43 avec images nodulaires associées, parmi lesquelles on relevait une pleurésie, deux pyopneumothorax infectés, deux miliaries évoluées. Chez 4 autres malades, qui rechutaient, les cavernes siégeaient au sein des lésions de tuberculose fibreuse; 13 malades enfin étaient atteints de tuberculose non caverneuse, dont une miliaire, quatre pleurésies séro-fibrineuses et un tuberculome.

1°) Résultats globaux (Tableau VIII).

Au bout de 3 mois, on comptait 45 résultats favorables dont 33 améliorations franches. Au bout de 4 mois, 44 résultats favorables sur 54 malades, dont 29 améliorations fran-

ches; au bout de 5 mois, 40 résultats favorables sur 46 malades dont 24 améliorations franches; enfin, au bout de 6 mois, 33 résultats favorables sur 38 malades, dont 18 améliorations franches. Le tableau VIII montre que le pourcentage de résultats favorables chez des malades « tout venant » se maintient autour de 70 à 80 % du troisième au sixième mois, date à laquelle ces sujets sont pour la plupart adressés en cure sanatoriale. Au septième mois, et les mois suivants, le bilan favorable passe au 4/5 des cas.

TABLEAU VIII



Bien entendu, ces sujets ont été traités par des associations d'antibiotiques, dont le 1321. Il est difficile d'attribuer les résultats favorables à ce seul médicament, néanmoins si nous les comparons à ceux de Brouet pour le 1321 seul, nous constatons qu'ils sont pratiquement superposables : près de 70 % d'évolutions favorables après trois mois de traitement. De même, si nous analysons l'étude de Brouet et collaborateurs sur l'association 1314-I.N.H., nous notons des chiffres semblables : 70 % de bons résultats au bout de trois mois.

Si nous considérons maintenant notre statistique en fonction des différents facteurs étiologiques, nous constatons :

2°) *En fonction de l'âge et du sexe* : Les résultats favorables sont obtenus plus rapidement chez les sujets jeunes de moins de 30 ans (16 bons résultats sur 17 malades au bout de trois mois) que chez les sujets de plus de 50 ans, mais après six mois, le pourcentage d'amélioration est à peu près le même dans toutes les tranches d'âge.

De même, il n'y a pas de différence significative suivant le sexe.

3°) *En fonction de l'étendue des lésions* : Certes, plus les lésions sont étendues, plus il faut de temps pour voir l'amélioration franche se dessiner. C'est ainsi que, dans les tuberculoses limitées, l'amélioration se dessine dans les trois premiers mois et se poursuit dans les mois qui suivent. Par contre, dans les tuberculoses très étendues (24 cas), on note 11 résultats médiocres au bout de trois mois et encore 4 au bout de 6 mois. Ceci confirme le caractère péjoratif des tuberculoses à lésions très étendues, comme on en observe en milieu agricole en Auvergne (*Tableau IX*).

4°) *Suivant l'ancienneté des lésions* : Contrairement à ce que l'on pourrait attendre, les résultats obtenus dans les formes chroniques ou les rechutes sont au moins aussi bons que dans les formes récentes. Ceci est certainement dû au choix judicieux des antibiotiques que nous avons administrés en fonction de l'anamnèse (médicament jamais reçu) ou de l'antibiogramme dès que nous avons pu lire les résultats après les délais habituels (*Tableau X*).

5°) *Suivant le type de tuberculose (Tableau XI)* : Nous avons 47 tuberculoses cavitaires et 13 non cavitaires. Les tuberculoses non cavitaires s'améliorèrent toutes franchement. Parmi les tuberculoses cavitaires, on relève au bout de trois mois 15 fermetures cavitaires. Au bout de six mois, sur 33 cas, 18 fermetures cavitaires et 6 transformations bulleuses. Autrement dit, au sixième mois, la fermeture cavitaire s'observe

TABLEAU IX

Résultats radiologiques suivant l'étendue des lésions

	3 mois		4 mois		5 mois		6 mois	
	Bons	Médiocres	Bons	Médiocres	Bons	Médiocres	Bons	Médiocres
Tuberculose limitée	13 92,9 %	1 7,1 %	8 80 %	2 20 %	7 87,5 %	1 12,5 %	7 100 %	0
Tuberculose de moyenne étendue	19 86,4 %	3 13,6 %	21 100 %	0	17 100 %	0	12 92,4 %	1 7,6 %
Tuberculose très étendue ...	13 54,1 %	11 45,9 %	15 65,3 %	8 34,7 %	16 76,2 %	5 23,8 %	14 77,8 %	4 22,2 %
Total	45 75 %	15 25 %	44 81,5 %	10 18,5 %	40 87 %	6 13 %	33 87 %	5 13 %
	60		54		46		38	

TABLEAU X
Résultats radiologiques suivant l'ancienneté des lésions

Ancienneté	3 mois		4 mois		5 mois		6 mois	
	Bons	Médiocres	Bons	Médiocres	Bons	Médiocres	Bons	Médiocres
Récent	30 73,1 %	11 26,9 %	30 83,3 %	6 16,7 %	27 90 %	3 10 %	23 88,5 %	3 11,5 %
Chronique ou rechute	15 79 %	4 21 %	14 77,8 %	4 22,2 %	13 81,3 %	3 18,7 %	10 83,4 %	2 16,6 %
Total	45	15	44	10	40	6	33	5
	60		54		46		38	

TABLEAU XI

Résultats radiologiques suivant le type anatomique des lésions

	3 mois		4 mois		5 mois		6 mois	
	Bons	Médiocres	Bons	Médiocres	Bons	Médiocres	Bons	Médiocres
Résultats								
Cavitaire	34 72,4 %	13 27,6 %	37 82,3 %	8 17,7 %	34 87,2 %	5 12,8 %	28 84,9 %	5 15,1 %
Non cavitaire	11 84,7 %	2 15,3 %	7 77,8 %	2 22,2 %	6 85,8 %	1 14,2 %	5 100 %	0
Total	45	15	44	10	40	6	33	5
	60		54		46		38	

TABLEAU XII

Résultats radiologiques suivant le traitement

Traitement	3 mois		4 mois		5 mois		6 mois	
	Bons	Médiocres	Bons	Médiocres	Bons	Médiocres	Bons	Médiocres
I.N.H. + 1321 (10 fois + strepto)	27 79,5 %	7 20,5 %	26 89,7 %	3 10,3 %	22 91,7 %	2 8,3 %	19 95 %	1 5 %
1321 + autres antibiotiques.	18 69,3 %	8 30,7 %	18 72 %	7 28 %	18 81,9 %	4 18,1 %	14 77,8 %	4 22,2 %
Total	45	15	44	10	40	6	33	5
	60		54		46		38	

chez 6 malades sur 10 et chez 2 d'entre eux, on constate la transformation bulleuse de la lésion. Au neuvième mois, 8 malades sur 10 ont fermé leur cavité et on observe une transformations bulleuse.

6°) *Suivant le traitement (Tableau XII)* : Nous avons divisé nos malades en deux groupes :

— ceux traités par 1321-I.N.H. (avec dans de rares cas adjonction de streptomycine, dans les formes de début très fébriles ou étendues pendant un ou deux mois).

— ceux traités par 1321 plus antibiotiques de relais.

Dans le *premier groupe* : sur 34 malades, 27 bons résultats et 7 médiocres au troisième mois. Sur 20 malades, 19 bons résultats au sixième mois et un médiocre.

Dans le *deuxième groupe* : sur 26 malades, 18 bons résultats et 8 médiocres au troisième mois. Sur 18 malades, 14 bons résultats et 4 médiocres au sixième mois.

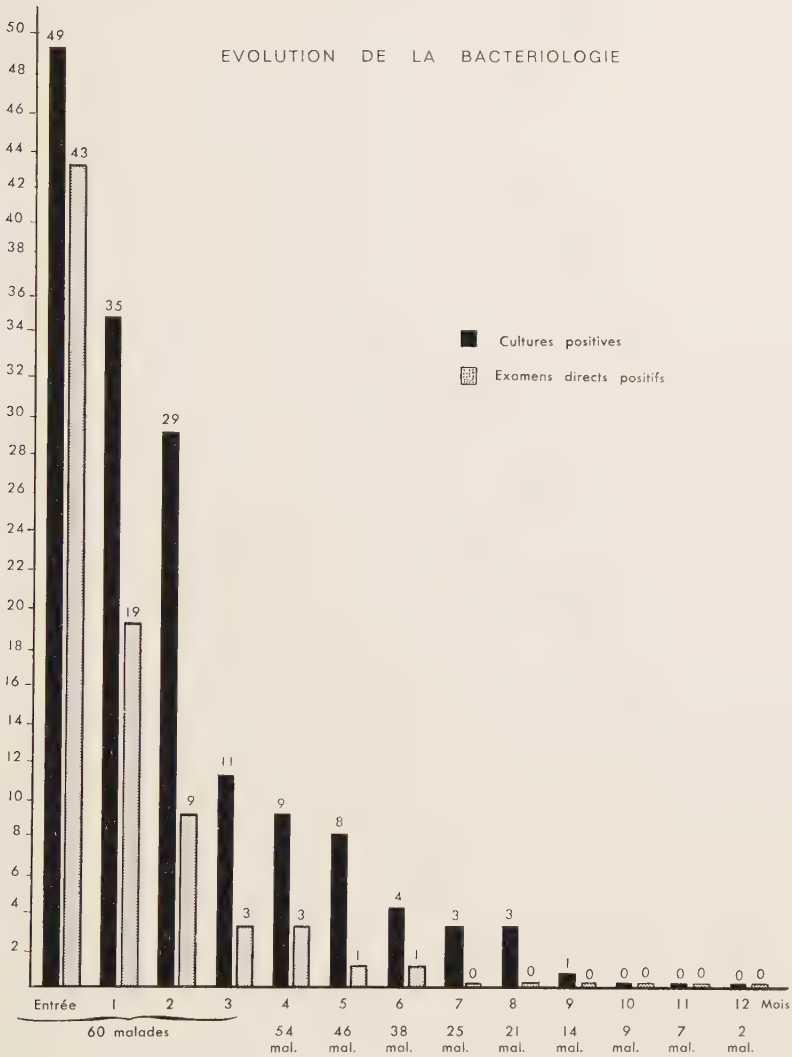
Etude bactériologique.

C'est l'étude bactériologique qui a retenu toute notre attention (*Tableau XIII*).

1°) *Action sur la bacilloscopie* : 43 de nos malades avaient, dans leur expectoration, lors de leur admission dans le Service, des bacilles de Koch que l'on pouvait mettre en évidence directement ou par homogénéisation. Après un mois de traitement, 19 malades étaient encore bacillifères, il n'y en avait plus que 9 après 2 mois, 3 après 3 mois, 3 après 4 mois, 1 après 5 mois, 1 après 6 mois; au-delà, toutes les bacilloscopies étaient négatives (25 cas sur 25 malades au 7^e mois).

2°) *Action sur les cultures* : Comme nous l'avons dit, toutes les expectorations furent mises en culture tous les mois régulièrement chez nos malades. A l'entrée, sur nos 60 malades, on pouvait relever 49 cultures positives. Après un mois de traitement, 35 cultures étaient encore positives, il y en avait encore 29 après 2^e mois et seulement 11 après 3 mois, 9 au bout de 4 mois, 8 au bout de 5 mois, 4 au bout de 6 mois, 3 au bout de 7 mois, 3 au 8^e mois, 1 au 9^e mois, au 10^e mois, toutes les cultures étaient négatives. Il y a donc, comme il est classique de le noter, un décalage entre la négativation de l'expectoration qui survient le plus souvent au 2^e mois, et celle des cultures qui survient le plus souvent au 3^e mois. Bien entendu, seule la négativité persistante des cultures constitue le critère valable, mais on peut dire que

TABLEAU XIII



le 3^e mois de traitement marque véritablement un tournant dans l'évolution bactériologique de ces cas, puisqu'à cette date, plus de 8 sujets sur 10 n'ont plus de bacilles dans leur expectoration.

Si nous comparons ces résultats à ceux de Brouet avec l'association 1314-I.N.H., nous constatons qu'ils sont sensiblement superposables, puisque ce dernier notait plus de 80 % de négativation après 3 mois de traitement.

3°) Etude de la résistance.

Nous n'avons pu utiliser de milieux spéciaux pour le 1321, mais nous nous sommes contentés de milieux au 1314 puisqu'il existe une résistance croisée entre les deux médications

qui possèdent le même groupe $\begin{array}{c} -C-N< \\ || \\ S \end{array}$ comme tous

les dérivés de la thiourée, les thiocarbanilides et les thio-semicarbazones.

Nous rappellerons la concordance habituelle des résultats de résistance au TB₁ et au 1314, 5 de nos malades étant en effet sensibles à la fois au 1314 et au TB₁, et 4 autres résistants aux deux antibiotiques à la fois. Rist, plus tard Messner, Barthmann et les auteurs anglais du British Medical Council, ont déjà signalé ce fait. De même, tous ces corps auraient une résistance croisée ayant le même mode d'action sur le bacille de Koch. Nous avons titré la résistance des B.K. suivant la méthode des proportions (Rist, Canetti), méthode qui permet l'emploi de concentrations plus basses de médicaments et surtout un ensemencement de quantités connues de germes en employant trois concentrations différentes de telle manière qu'au moins dans une d'elles, les colonies puissent être comptées.

Nous avons pratiqué, comme nous l'avons dit plus haut, des antibiogrammes dès l'arrivée du malade, puis tous les deux mois lorsque les cultures étaient encore positives (Tableau XIV).

TABLEAU XIV

Evolution de la bactériologie en fonction de l'antibiogramme

			Bons résul- tats	Résul- tats mé- diocres
Formes récentes	Bacilles sensibles	30	29	1
	Résistances primaires	4	3 (1 rech.)	1
Formes chroniques	Bacilles sensibles	8	7	1
	Bacilles résistants	9	4	5

a) Signalons l'existence chez 4 de nos malades atteints de tuberculose pulmonaire récente, encore jamais traitée, de *résistance primaire*, l'un à l'I.N.H., le deuxième à l'I.N.H. et à la streptomycine, le troisième à l'I.N.H. avec une résistance limite au 1314, le quatrième à la streptomycine, ce qui nous obligea d'ailleurs chez 3 de nos malades à modifier le traitement institué. Ces quatre cas, rapportés aux 34 formes récentes bacillifères de notre statistique, donnent la proportion de 10 % de résistances d'emblée qui est celle que l'on retrouve à peu près dans toutes les statistiques françaises publiées (Etienne Bernard et Kreis, et récemment Canetti, Dreis, Thibier et collaborateurs).

Un de ces malades, qui avait reçu quelques années auparavant un traitement antibiotique pour une tuberculose extrapulmonaire, et dont les bacilles résistaient d'emblée à la streptomycine et à l'I.N.H., reçut à son entrée un traitement triple : streptomycine, I.N.H., 1321. Il ne bénéficia donc, pendant deux mois, comme médicament actif, que du 1321 pratiquement seul qui négativa l'expectoration et améliora les images radiologiques, mais ce malade rechuta quelques mois plus tard, après être sorti de notre Service contre avis médical, et les bacilles retrouvés dans l'expectoration étaient devenus résistants au 1314. Par contre, chez le malade qui avait une résistance primaire à l'I.N.H. et limite au 1314, et qui reçut I.N.H.-1321 pendant deux mois, la résistance au 1314 ne s'accrut pas pendant ce laps de temps et la bacilloscopie se négativa. Enfin, notons pour une autre malade, l'apparition d'une résistance limite au 1314 après deux mois de traitement I.N.H.-1321, mais la négativation de la culture survint au troisième mois.

b) Chez 30 tuberculeux, porteurs de formes récentes à *bacilles sensibles aux antibiotiques*, 29 fois la négativation des bacilloscopies et des cultures fut obtenue de façon durable et ces malades sont en voie de guérison. De toute façon, ce qu'il faut noter, c'est que la sensibilité des bacilles de Koch au 1314, contrôlé par des antibiogrammes répétés tous les deux mois, fut conservée jusqu'à ce que la culture se négative. Pour un autre malade, il fallut attendre le septième mois pour que la culture se négative, les bacilles étant toujours restés sensibles aux antibiotiques dont le 1314.

Parmi ces malades, il faut noter qu'un de ceux-ci était atteint d'une tuberculose pulmonaire très étendue à bacille bovin. Outre la relative rareté de la forme pulmonaire, 2 à 3 % environ des tuberculoses humaines à bacille bovin, on sait que ce dernier est beaucoup moins sensible aux antibiotiques majeurs que le bacille humain, l'association I.N.H.-1321 ici

fut particulièrement efficace puisque la culture se négativa définitivement à partir du troisième mois. L'activité *in vitro* du 1321 sur le bacille bovin fut donc pleinement vérifiée dans ce cas particulier.

Il apparaît par conséquent que l'association I.N.H.-1321, qui a été la combinaison la plus fréquemment utilisée dans notre statistique, est efficace sur les bacilles sensibles aux antibiotiques. Ceci est à rapprocher des constatations expérimentales de Rist et Grumbach sur l'efficacité de l'association I.N.H.-éthionamide à doses égales de 500 mg.

c) Le deuxième groupe de malades est constitué de formes anciennes de tuberculose ou de rechutes (19 cas). Parmi eux, 17 présentent une bacilloscopie positive. Ces malades ont été traités, en attendant les résultats de l'antibiogramme, par du 1321 associé à des antibiotiques de relais puis aux antibiotiques majeurs encore valables. Sur les 18 cas, 8 présentent encore à l'entrée des bacilles sensibles dans leur expectoration. Nous avons constaté chez eux, après traitement, 7 bons résultats et tous ces malades sont actuellement en voie de guérison. A signaler chez le dernier malade une expectoration encore bacillifère au huitième mois toujours sensible à tous les antibiotiques. Notons que l'image radiologique s'est, par contre, considérablement améliorée et qu'il se négativa définitivement à partir du neuvième mois.

Neuf présentaient des bacilles résistants aux antibiotiques majeurs. Nous constatons là 4 bons résultats seulement. Il est vrai que, parmi les 5 mauvais résultats, 3 possédaient également des lésions anciennes, fibreuses, mais surtout une résistance à trois antibiotiques chez un malade, aux quatre grands antibiotiques chez le deuxième malade, et à tous les antibiotiques chez le dernier.

A noter l'apparition d'une résistance au 1314, donc au 1321, chez un malade après 4 mois de traitement associant I.N.H.-cyclo 1321. Ce malade atteint de tuberculose chronique était déjà résistant à l'I.N.H. et à la streptomycine; une intervention chirurgicale fut alors décidée, une lobectomie fut pratiquée et le malade se trouve actuellement en bonne voie de guérison. Quant au dernier présentant des bacilles résistants à l'I.N.H., il refusa toute intervention chirurgicale et sortit contre avis médical.

Au total, et pour souligner encore la nécessité de l'antibiogramme d'emblée systématique, et son intérêt au cours de l'évolution, il faut constater que sur 38 tuberculeux porteurs de bacilles sensibles aux antibiotiques, nous retrouvons

36 résultats favorables, alors que sur 13 porteurs de bacilles résistants aux antibiotiques, nous n'avons que 7 résultats favorables.

Soulignons la rareté de l'apparition de résistance au 1321: deux cas seulement dans notre statistique. Cela tient au fait du choix judicieux des antibiotiques utilisés en association.

Pour conclure, il faut souligner l'efficacité indiscutable de l'association I.N.H.-1321. Le 1321 peut donc revendiquer une place non négligeable dans les traitements initiaux de la tuberculose pulmonaire, en particulier chez des sujets intolérants à l'un des trois antibiotiques majeurs : strepto-P.A.S.-I.N.H. (comme ce fut le cas chez un de nos malades).

Toutefois, et compte tenu du taux de 5 à 10 % de résistance primaire dans les tuberculoses de toute forme, il paraît plus prudent, surtout dans les tuberculoses moyennement ou très étendues, d'utiliser dans les traitements des formes récentes, comme le conseillent Etienne Bernard et Kreis, trois médicaments d'emblée plutôt que deux ou peut-être même quatre médicaments, et c'est dans ces traitements quadruples que le 1321 peut avoir aussi son indication en raison de sa faible toxicité.

D'autre part, le 1321 est actif sur les bacilles I.N.H. et strepto-résistants et lorsqu'il est utilisé dans des associations convenables, en fonction d'un antibiogramme strict, il constitue le médicament de choix parmi les antibiotiques de relais, au même titre que le 1314.

B. — LES MALADES DE SANATORIUM (*Tableau XV*).

TABLEAU XV
Malades de sanatorium

	Nbre de ma- lades	Cultures		Evolution Résultats	
		Posi- tives	Néga- tives	Bons	Médio- cres
Sensibles au 1314	4	4	0	1	3
Résistants au 1314	11	10	1	2	9
Total....	15	14	1	3	12

Vingt-deux malades participèrent à cette enquête. Trois d'entre eux durent interrompre le traitement au bout de quelques jours par suite de troubles que nous avons étudiés plus haut.

Sur les 19 malades, il n'y eut qu'un seul malade atteint de tuberculose récente et 18 de tuberculose chronique, déjà abondamment et longuement traitée par les antibiotiques.

Résultats cliniques.

Parmi ces 19 malades, tous de sexe masculin, deux avaient moins de 30 ans, 10 entre 30 et 50 ans et 7 au-dessus de 50 ans.

L'état général et le poids restèrent chez eux stationnaires, de même la vitesse de sédimentation qui ne dépassait pas 25 mm pour la première heure au début du traitement varia peu dans le temps. Au bout de trois mois, la vitesse de sédimentation s'établissait autour de 15 mm.

Résultats radiologiques.

Deux succès seulement furent enregistrés, encore s'agissait-il de deux malades déjà traités par d'autres antibiotiques et en voie de guérison, à qui l'on administra le 1321 associé à l'I.N.H. comme cure de consolidation. Le traitement fut très bien toléré et l'évolution radiologique satisfaisante se poursuivit.

Chez 4 autres malades, l'amélioration radiologique fut modérée avec, pour deux d'entre eux, une fermeture cavi-taire. Chez les 13 autres malades, ce fut un échec complet : il est vrai qu'ils n'avaient pas pu recevoir un traitement efficace, étant pour la plupart résistants aux antibiotiques, et en particulier au 1314.

Etude bactériologique.

Les deux malades qui reçurent l'association I.N.H.-1321 en cure de consolidation étaient négatifs au début et le restèrent pendant les quatre mois de traitement. Deux autres malades se négativèrent au cinquième mois, mais l'un avait reçu un traitement quadruple strepto-P.A.S.-I.N.H.-1321 et l'autre le traitement I.N.H.-1321 auquel paradoxalement d'ailleurs les germes étaient résistants.

Quatre malades chroniques conservaient une sensibilité au 1314. L'un reçut l'association I.N.H.-1321, le deuxième 1321-P.A.S. et, malgré la sensibilité des bacilles à ces antibiotiques, le résultat fut négatif. Il s'agissait de formes éten-

dues et fibreuses. Quant aux deux derniers, ils étaient résistants à la streptomycine et à l'I.N.H. et ils reçurent un traitement triple : 1321-strepto-I.N.H., et là encore l'échec fut total.

Dans tous les autres cas, soit 11 malades, il s'agissait de formes chroniques, à bacilles résistants à tous les antibiotiques, dont le 1314, et nous n'avons pas été surpris de constater l'inefficacité totale du traitement antibiotique.

Au total, le 1321 est, comme il fallait s'y attendre, inactif sur les bacilles résistants au 1314. Il nous paraît donc inutile de l'administrer comme un nouveau médicament chez des malades qui ont déjà été traités par le 1314 et suspects de résistance à ce produit. Il ne faudra donc l'utiliser, dans ces cas, qu'après les résultats fournis par l'antibiogramme qui, nous le savons, exige un certain délai (un à deux mois), mais qui constitue le guide indispensable à l'application d'une thérapeutique judicieuse.

LE TRAITEMENT AMBULATOIRE

Vingt et un de nos malades qui reçurent un traitement antibiotique pendant quelques mois d'hôpital, suivirent une cure de consolidation à domicile.

Nous revoyons tous les mois ces sujets à la consultation externe du service et nous avons vu confirmer pour la plupart des malades, les bons résultats obtenus à la sortie de l'hôpital.

En effet, 14 malades ont été traitées pendant des périodes allant de 3 à 7 mois dont 11 avec succès. Nous avons perdu de vue une malade au cinquième mois de traitement alors qu'elle était en bonne voie de guérison avec une expectoration négative depuis 4 mois. Nous avons eu deux rechutes : dans un cas malgré un traitement qui semblait correctement suivi, et dans l'autre après une interruption intempestive du traitement antibiotique, rechutes qui ont entraîné la réhospitalisation. Chez 7 autres malades, le traitement fut inférieur à 3 mois, mais dans un cas, nous avons dû réhospitaliser le malade qui avait cessé de prendre toute médication depuis sa sortie. Nous dûmes interrompre le 1321 dans quatre cas, l'un à la suite de troubles gastriques, l'autre après l'apparition d'un ictère dont nous avons parlé plus haut, chez deux autres malades qui maigrissaient. En définitive, sur 21 malades, le 1321 fut bien supporté chez 17 malades. Chez deux d'entre eux qui ne présentaient aucun trouble et qui recevaient l'association I.N.H.-1321, on jugea plus prudent, devant l'amaigrissement enregistré, d'arrêter le 1321 tandis que leur état pulmonaire était radiologiquement et bactériologiquement satisfaisant. Dans le troisième cas, c'est l'apparition d'ictère, alors que le traitement était très bien supporté, qui nous fit interrompre le 1321.

Les modalités de traitement ambulatoire répondent à des règles bien précises : il faut des malades conscients de la nécessité de poursuivre un long traitement antibiotique et de se faire suivre régulièrement à une consultation de pneumophthisiologie. Les échecs que nous avons observés sont dus le plus souvent à une entorse faite à ces règles.

A la lumière de notre expérience, il apparaît que le 1321 répond aux impératifs du traitement ambulatoire tel qu'on le pratique dans les pays en voie de développement, à savoir produit actif à faible concentration et tolérance relativement bonne. Il pourra peut-être prendre une place plus grande que l'éthionamide dans les associations médicamenteuses utilisées en un seul comprimé, comme ce fut le cas dans la récente enquête de chimiothérapie au Maroc (Chicou et collaborateurs).

ACTION

SUR LES TUBERCULOSES

EXTRA-PULMONAIRES

Trois de nos malades avaient, outre leur tuberculose pulmonaire, une autre localisation tuberculeuse. Pour deux d'entre eux, il s'agissait d'une tuberculose rénale, pour un autre d'une tuberculose ostéo-articulaire.

Tuberculose rénale.

Il s'agissait, dans les deux cas, de tuberculeux pulmonaires récents.

Chez le premier, ce fut l'urologue qui découvrit d'abord la tuberculose rénale, l'examen pulmonaire qui suivit révéla des lésions étendues, bilatérales, du parenchyme pulmonaire. Le malade fut traité trois semaines avec le traitement triple classique : I.N.H.-P.A.S.-strepto et cela chez lui. Dès son admission dans le Service, il fut soumis, devant l'étendue des lésions pulmonaires et rénales, au traitement quadruple : strepto-P.A.S.-I.N.H. et 1321. Nous n'avons jamais pu mettre en évidence de bacilles de Koch dans l'expectoration, toutes les cultures s'avérèrent négatives. Par contre, les bacilles de Koch furent facilement mis en évidence dans l'urine à l'arrivée; ils disparurent après un mois de traitement, réapparurent au troisième mois, puis disparurent définitivement.

Quant au deuxième malade, hospitalisé pour miliaire tuberculeuse, il eut, quelques jours après son admission, des hématuries et l'on découvrit des bacilles de Koch dans les urines. Les résistances furent faites séparément sur les bacilles de l'expectoration et ceux de l'urine : elles montrèrent l'une et l'autre une sensibilité totale aux antibiotiques. Les bacilles urinaires disparurent au bout de deux mois de traitement, date à laquelle la culture de l'expectoration était encore positive et les bacilles toujours sensibles aux antibiotiques. Un mois plus tard, l'expectoration devait se négativer définitivement.

Tuberculose ostéo-articulaire.

Un autre de nos malades fut hospitalisé en chirurgie pour une synovite dont l'étiologie demeurait obscure. La biopsie synoviale révéla une atteinte tuberculeuse et la radiographie pulmonaire qui suivit montra une opacité arrondie de la partie moyenne du poumon droit. Les différents examens bactériologiques furent tous négatifs.

Après un séjour d'un mois environ dans notre Service, le malade poursuit son traitement I.N.H.-1321 à domicile. Nous le revoyons périodiquement à notre consultation après trois mois de traitement : les signes locaux au niveau du genou ont pratiquement disparu, la marche est normale et indolore, et l'opacité arrondie pulmonaire a légèrement diminué de volume.

Au total, il est difficile de conclure formellement, sur ce petit nombre de cas, mais il semble bien que le 1321, associé aux antibiotiques classiques, est actif sur toutes les localisations de tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire.

LA PLACE DES THIOAMIDES DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

L'introduction systématique d'un thioamide dans les associations chimiothérapiques antituberculeuses est-elle bénéfique ?

1. — Bilan global.

Cent vingt-quatre malades ont été traités par le 1321, associé à l'I.N.H. ou à d'autres antibiotiques bactériologiquement actifs. Soixante d'entre eux ont été traités de 3 mois à un an. Quarante-huit malades ont des images radiologiques satisfaisantes, une expectoration définitivement négative, et peuvent être considérés comme guéris. Quatre sont en bonne voie de guérison, un n'a plus de bacilles dans son expectoration, mais garde de grosses séquelles radiologiques. Un autre est décédé à la suite d'une hémorragie cérébrale alors qu'il s'améliorait radiologiquement.

On enregistra 6 échecs de traitement médical, mais un d'entre eux put bénéficier de la chirurgie, il est actuellement en bonne voie de guérison.

Parmi les 5 autres malades, il n'y avait qu'une seule tuberculose d'apparition récente, qui rechuta; notons que ce malade avait une résistance primaire à l'I.N.H. et à la streptomycine et qu'il développa en cours de traitement une résistance au 1321, ce qui le priva de trois grands antibiotiques. Un autre malade présentait une tuberculose chronique, bacillifère, résistant à la streptomycine, à l'I.N.H. et à la cyclosérine. Deux autres possédaient des bacilles résistants, l'un aux quatre antibiotiques majeurs, l'autre à tous les antibiotiques. Quant au dernier malade, il refusa le secours de la chirurgie qui eût pu vraisemblablement amener la guérison.

2. — Les tuberculoses récentes.

Dans notre étude, nous avons 41 tuberculoses récentes. Trente-trois malades furent traités par la seule association

I.N.H.-1321, nous avons obtenu 33 guérisons. Il est vrai que ces sujets étaient atteints, pour la plupart, de tuberculose limitée ou de moyenne étendue, à bacilles sensibles.

Dans 8 autres cas, nous dûmes associer d'autres antibiotiques (strepto, P.A.S.), soit parce qu'ils présentaient des résistances primaires; soit devant l'étendue des lésions. Nous n'avons enregistré qu'un seul échec : il s'agissait d'un malade présentant une résistance primaire à la streptomycine et à l'I.N.H.

Il semble donc que l'I.N.H. associé au 1321 TH soit une association particulièrement efficace et cela avec des doses de 1321 TH assez réduites. Nous référant au travail très intéressant de Mme Grumbach sur le traitement de la tuberculose expérimentale de la souris par l'association I.N.H.-1314, nous avons administré la dose de 1321 TH qui semblait la mieux supportée tout en restant toujours efficace avec une posologie convenable d'I.N.H. En effet, Mme Grumbach a remarqué que la dose complémentaire d'éthionamide, c'est-à-dire celle qui permet d'éviter l'apparition de résistance à l'I.N.H., s'abaisse notablement lorsqu'on augmente la dose d'I.N.H. L'auteur conseille l'administration d'une dose de 1314 TH de l'ordre de 500 mg ou même 250 mg avec 500 mg d'I.N.H. environ par jour et en une seule fois.

Ce mode d'administration est actuellement fortement conseillé, en effet, Mme Grumbach a démontré que la prise fractionnée d'I.N.H. chez les souris est beaucoup moins active que la prise unique.

Pour notre étude, nous avons utilisé dans l'immense majorité des cas des doses de 500 mg par jour pour l'I.N.H. et pour le 1321 TH. Nous n'avons pas eu d'apparition de résistance des bacilles ni à l'I.N.H. ni au 1314 donc au 1321, constatation qui vérifie les travaux expérimentaux de Mme Grumbach. Au total, nous avons eu un seul échec sur 41 malades traités pour la plupart par une association 1321-I.N.H. ou 1321-strepto-I.N.H., soit plus de 97 % de succès.

L'introduction du 1321 TH dans les associations médicamenteuses doubles ou triples est-elle bénéfique et peut-elle remplacer le P.A.S. ?

Une étude internationale récente sur l'efficacité de la chimiothérapie antituberculeuse, et plus spécialement de l'association triple classique : streptomycine, I.N.H. et P.A.S. chez des malades sensibles à ces trois drogues, met l'accent sur le fait que l'on ne guérit pas 100 % des tuberculoses pulmonaires mais que cette association est efficace dans probablement 95 % des cas, que le résultat bactériologique du trai-

tement se révèle indépendant de l'étendue des lésions, de la présence et de la dimension des cavités, de la durée antérieure de la maladie ou de l'état de nutrition du malade. D'autre part, chez les malades possédant une résistance primaire au moins à deux antibiotiques (streptomycine-I.N.H. par exemple), les chances de succès diminuent d'une manière appréciable (3 échecs sur 7 malades).

A ce propos, une enquête effectuée par des auteurs tchèques sur des malades traités par les trois antibiotiques streptomycine-I.N.H. et P.A.S. pendant les années 1961 et 1962 montrent la fréquence élevée d'intolérance au P.A.S. Dans 26 % des cas ils furent amenés à interrompre ce produit par suite de troubles intestinaux, dans 4 % des cas par suite d'allergie ou d'insuffisance hépatique.

D'autre part, dans une enquête récente, Le Hir, Chicou et collaborateurs n'obtiennent que 35 % de négativation par l'association I.N.H.-P.A.S., de plus l'apparition de résistance à l'I.N.H. chez 45 % des cas restés positifs est très décevante.

Pour expliquer ce pourcentage élevé de résistance à l'I.N.H., Le Hir, Chicou et collaborateurs mettent en doute la régularité de l'administration des antibiotiques et surtout du P.A.S. dont la prise quotidienne de 15 g a rebuté peut-être bon nombre de malades, qui pour la plupart, il est vrai, recevaient un traitement de façon ambulatoire.

Si nous comparons nos résultats personnels à ceux de l'enquête internationale, nous nous apercevons qu'ils sont superposables : succès dans 97 % des cas.

D'autre part nous dûmes interrompre le 1321 dans 15 % des cas par suite d'intolérances diverses que nous avons soulignées plus haut.

La plupart de nos malades reçurent la double association I.N.H.-1321 TH, ces derniers conservant tous leur sensibilité initiale à l'I.N.H., contrairement à l'enquête de Le Hir, Chicou et collaborateurs.

Enfin, le seul échec est enregistré sur un malade possédant une résistance primaire. Et c'est sur cette relative fréquence des résistances primaires (10 % environ) qu'il nous faut insister. Elle explique la nécessité de pratiquer un antibiogramme dès le début de la maladie. Elle justifie l'administration de trois antibiotiques plutôt que de deux si l'on veut, d'une part être efficace, d'autre part limiter l'apparition de résistance secondaire.

Au total, le 1321 TH semble bien pouvoir remplacer le P.A.S. dans les associations médicamenteuses classiques du

traitement des tuberculoses récentes. Produit actif, empêchant l'apparition de résistance aux autres antibiotiques associés, il paraît nettement mieux accepté par les malades que le P.A.S., surtout sous la forme buccale, et il peut prendre place dans les traitements ambulatoires, à condition de surveiller régulièrement les fonctions hépatiques, et en particulier les transaminases qui nous a semblé le test le plus précocement perturbé avant même qu'apparaisse la moindre traduction clinique.

3. — Les tuberculoses chroniques.

Dix-neuf malades furent atteints de tuberculose chronique. Nous enregistrâmes cinq échecs du traitement médical. Ces cinq malades présentaient des bacilles résistants à un ou plusieurs antibiotiques, deux d'entre eux possédaient des bacilles résistants à tous les antibiotiques dont le 1321, et l'échec ici n'est pas surprenant. Sur les trois malades qui restaient, la possibilité d'une intervention chirurgicale fut soulevée. Elle fut rejetée chez un malade, compte tenu de l'état général et du bilan préopératoire très pessimiste : bronches en très mauvais état, exploration fonctionnelle respiratoire très perturbée. L'intervention chirurgicale fut proposée chez les deux derniers malades, un la refusa et sortit contre avis médical, l'autre l'accepta, il est actuellement en bonne voie de guérison. Les quatre autres malades, porteurs de bacilles résistants, ont vu leur expectoration se négativer dans les délais normaux.

Enfin, sur les huit malades atteints de tuberculose chronique et possédant des bacilles encore sensibles à tous les antibiotiques, nous avons observé une seule fois un sujet qui gardait après 8 mois de traitement, dans son expectoration, des bacilles toujours sensibles à tous les antibiotiques. Il fallut attendre le neuvième mois pour avoir une négativation durable des cultures.

Ces tuberculoses, d'emblée rebelles à toute antibiothérapie, sont bien connues des cliniciens. Renard et coll., dans une importante statistique, signalent 10 % d'échecs également, sans que l'on puisse incriminer pour tous ces malades une résistance aux antibiotiques ; ceux-ci semblant impuissants à faire disparaître des expectorations les bacilles de Koch sensibles encore *in vitro* à ces derniers.

Nos échecs ont été plus fréquents dans les tuberculoses chroniques que dans les tuberculoses récentes. Mais il s'agissait alors bien souvent de vieux tuberculeux se soignant de façon sporadique et fantaisiste, augmentant encore leur chance de provoquer des résistances.

Dans le traitement des tuberculoses chroniques, les thioamides occupent une place prépondérante parmi les médicaments dits de relais. En effet, parmi ces derniers, on utilise de préférence les médicaments ayant une action bactéricide aux médicaments ne possédant qu'une action bactériostatique. Parmi les premiers, le chef de file est occupé par les thioamides, donc par l'éthionamide, puis ensuite viennent la cyclosérine et le pyrazinamide dont l'efficacité est moins grande. Dans le second groupe, la kanamycine et la viomycine en sont les principaux représentants mais leur action est encore plus réduite.

L'efficacité de l'éthionamide est bien connue, mais la mauvaise tolérance est souvent la cause principale de son échec. Nous avons dans le 1321 un produit d'une efficacité au moins égale à celle de l'éthionamide. Il est également beaucoup mieux accepté par les malades, les intolérances digestives sont beaucoup plus rares qu'avec le 1314 et c'est ainsi que des traitements échelonnés sur plusieurs mois (jusqu'à un an dans notre étude) ont pu être poursuivis.

C'est donc un produit mieux accepté que le 1314 qu'il a remplacé avec avantage chez certains de nos malades qui ne supportaient pas l'éthionamide.

Le 1321 est appelé certainement à supplanter le 1314 dans les associations médicamenteuses. Pour pallier les inconvénients que nous avons étudiés plus haut (ictères, hépatites anictériques), insistons sur le fait de n'administrer que des doses moyennes (500 mg), ce qui limite l'apparition de signes d'intolérance cliniques ou biologiques, sans nuire à son efficacité si le ou les antibiotiques associés le sont à des doses convenables comme nous l'avons vu plus haut.

A ce propos, Brouet dans une communication personnelle, ne semble pas attribuer une grande valeur aux doses de 1321, ayant observé des ictères quelles que soient les doses (500 mg, 750 mg, 1g). Chez nos malades, la seule diminution des doses a pu ramener les transaminases à un taux normal et amender les troubles digestifs.

En conclusion, quelle que soit la forme de tuberculose, récente ou chronique, lorsqu'on s'adresse à des tuberculeux « tout venant », on observe 85 à 90 % de succès par le traitement double ou triple associant toujours un thioamide, ici le 1321. Ces chiffres sont à rapprocher de ceux que l'on retrouve dans toutes les statistiques. C'est ainsi que Lévi-Valensi et Molina guérissent 8 à 9 sujets sur 10 avec les associations médicamenteuses classiques chez les tuberculeux « tout venant ».

L'introduction du 1321 TH dans les différentes associations médicamenteuses donne des résultats très favorables, soit qu'on l'utilise dans les traitements d'attaque, soit comme médicament de relais chez les tuberculeux chroniques. Signalons que le 1321 est actif sur les bacilles isoniazido et streptomycino-résistants, mais la résistance croisée qui existe entre le 1314 et le 1321 rend ce dernier inutile chez les malades possédant des bacilles éthionamido-résistants.

CONCLUSIONS

La chimiothérapie antituberculeuse actuelle obéit à des règles bien précises : administration prolongée de médicaments associés. Nous avons essayé de montrer la place que peuvent occuper les thioamides parmi ces associations, en particulier le thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique ou 1321 TH.

Il y a 9 ans on découvrait l'activité antituberculeuse des thioamides, dont le 1314 TH fut le premier utilisé. Mais devant sa tolérance digestive souvent médiocre, on rechercha, dans les dérivés des thioamides, un produit voisin dont la tolérance soit supérieure avec une efficacité au moins égale.

Le 1321 TH semble expérimentalement remplir ces conditions et c'est à lui que nous nous sommes adressés pour représenter les thioamides dans nos différentes associations médicamenteuses.

Nous avons utilisé chez 124 tuberculeux pulmonaires (95 hommes, 29 femmes) le 1321 TH associé à l'I.N.H. ou à d'autres médicaments antituberculeux choisis en fonction d'un antibiogramme rigoureux.

Surveillance.

Nous avons surveillé ces malades très étroitement :

Cliniquement en notant régulièrement le poids, la température, l'état général, les signes d'intolérance digestifs, cutanés, nerveux, psychiques, etc.

Radiologiquement en pratiquant des radios mensuelles et des tomographies tous les deux mois.

Bactériologiquement par la recherche du B.K. dans les expectorations, soit directement, soit par culture, tous les mois. Un antibiogramme est pratiqué à l'admission du malade puis tous les deux mois jusqu'à ce que les cultures se négativent.

Biologiquement en pratiquant tous les mois une vitesse de sédimentation, un hémogramme, une urée sanguine, des examens d'urine et surtout surveillance toute particulière de la fonction hépatique par le dosage de la prothrombine, des transaminases, de la bilirubinémie, des phosphatases, l'épreuve à la B.S.P. et la vérification des tests hépatiques de flocculation.

Chez les malades présentant des troubles divers, on rechercha une carence vitaminique éventuelle par le test au tryptophane et de pyridoxinurie provoquée.

Quarante malades présentèrent des réactions d'intolérance qui ont été les suivantes :

- 3 ictères d'évolution bénigne,
- 6 hépatites anictériques décelées par la seule élévation des transaminases,
- 25 troubles gastriques dont 14 mineurs ayant régressé par traitement symptomatique, 11 nécessitant l'arrêt du 1321 TH,
- 2 crises épileptiformes et un syndrome dépressif,
- 3 éruptions cutanées à type d'acné,
- 5 manifestations d'intolérance à type de courbatures, douleurs musculaires, brouillard visuel, température, troubles vaso-moteurs de type allergique.

Notons une excellente tolérance digestive chez 90 malades et en particulier chez 11 sujets qui n'avaient pu supporter le 1314 au cours des traitements précédents. A noter l'utilisation sans inconvénient du 1321 TH chez un sujet porteur d'une lithiase pancréatique. Les constatations anatomiques effectuées chez trois tuberculeux ont permis de constater l'absence de toute lésion hépatique. L'étude mensuelle des fonctions rénales et sanguines a confirmé l'innocuité de la drogue. Chez un diabétique, en cours de traitement, a été constatée une amélioration du diabète.

Les tests au tryptophane ont été positifs chez tous nos malades atteints de troubles cutanés, type pellagre, et chez deux de nos malades atteints de troubles neuro-psychiques. L'I.N.H. plus encore que le 1321 doit être incriminé dans cet état carentiel.

L'activité antituberculeuse des différentes associations a pu être jugée d'après l'observation clinique, bactériologique

et radiologique chez 79 malades qui ont été traités de 3 mois à 1 an. Nous avons divisé ces malades en deux groupes : les uns entrant dans un service hospitalier (60 cas), atteints pour une grande partie de formes récentes de la maladie, les autres (19 malades) hospitalisés en sanatorium, porteurs de lésions chroniques à bacilles résistants aux antibiotiques et le plus souvent d'ailleurs au 1314.

Chez 60 tuberculeux traités de 3 mois à 1 an, soit par l'association 1321-I.N.H., soit par le 1321 associé à un ou deux médicaments encore actifs d'après l'antibiogramme, le nombre des cultures positives de 49 au début du traitement passe à 35 au premier mois, 29 au deuxième mois, 11 au troisième mois, 4 au sixième mois.

Radiologiquement, les bons résultats suivent une courbe parallèle. Dès le troisième mois de traitement, 7 à 8 malades sur 10 manifestent une évolution favorable qui se poursuit régulièrement les mois suivants. D'autre part, les courbes de poids et de vitesse de sédimentation évoluent régulièrement de façon satisfaisante.

Il faut noter d'ailleurs que ces bons résultats radiologiques et bactériologiques varient peu en fonction du type des lésions, de leur étendue ou de leur chronicité, mais dépendent certainement plus de la sensibilité des germes aux antibiotiques et surtout du choix judicieux des médications en fonction de l'antibiogramme. A cette condition, l'association du 1321 à la dose de 500 mg à l'I.N.H. est parfaitement active sur les tuberculoses à bacilles sensibles aux antibiotiques.

Par contre, chez 19 malades de sanatorium, porteurs de lésions chroniques à bacilles résistants à de nombreux antibiotiques, dont le plus souvent le 1314, l'échec observé dans 17 cas tant sur le plan bactériologique que radiologique montre l'inefficacité du produit chez de tels sujets, et confirme la résistance croisée, déjà vérifiée au laboratoire, entre le 1314 et le 1321. Il paraît donc inutile, chez des sujets déjà traités par le 1314 et résistants à ce produit, d'utiliser le 1321.

Au total, sur 60 malades traités de 3 mois à 1 an dans un service hospitalier, dont plus de la moitié (34) par la seule association I.N.H. (500 mg) 1321 (500 mg) :

- 48 ont été traités avec succès.
- 4 sont en bonne voie de guérison.
- 1 est guéri bactériologiquement mais conserve de grosses séquelles radiologiques.

- 1 est décédé d'une affection intercurrente alors que ses images radiologiques évoluaient favorablement.
- 6 échecs dont 1 récupéré par la chirurgie.

Notons la rareté d'apparition de résistance aux antibiotiques lorsque le traitement est judicieusement choisi et consciencieusement suivi.

Trente-trois des 41 malades atteints de *forme récente* de la maladie ont été traités avec succès par la seule association I.N.H.-1321. Chez les 8 autres sujets on enregistre un seul échec chez un malade possédant une résistance primaire à la streptomycine et à l'I.N.H.

Les doses de 1321 utiles semblent pouvoir être réduites, comme l'a montré Mme Grumbach, à 500 mg par jour, pourvu que l'on associe au moins 500 mg d'I.N.H. Il y a également toujours intérêt à administrer les produits en une seule fois.

Il semble bien que l'association streptomycine-I.N.H.-1321 soit aussi active que l'association streptomycine-I.N.H.-P.A.S. L'association I.N.H.-1321 semble bien supérieure à l'association I.N.H.-P.A.S., aussi bien du point de vue efficacité qu'au point de vue tolérance. De toute façon, l'administration de trois antibiotiques est préférable, compte tenu de la relative fréquence des résistances primaires (10 %) qui justifie la pratique systématique d'antibiogramme chez tout nouveau tuberculeux. Au total, le 1321 peut revendiquer une place non négligeable dans le traitement d'attaque des tuberculoses récentes, à condition de surveiller régulièrement la fonction hépatique (transaminases).

Dans les *tuberculoses chroniques*, 14 malades furent traités avec succès, 5 échecs du traitement médical furent enregistrés. Une intervention chirurgicale (exérèse) guérit l'un d'entre eux, un refusa l'intervention. Les 3 autres malades étaient résistants au moins à trois antibiotiques, dont deux au 1321. Un malade mit 8 mois pour négativer son expectoration.

La remarquable action bactéricide du 1321 TH le place au tout premier plan des médicaments de relais et, lorsqu'il est associé à des médicaments valables, le produit agit bien sur les tuberculoses à bacilles streptomycino et isoniazido-résistants. Le fait qu'il soit mieux accepté par les malades le destine à remplacer le 1314 TH dans les associations médicamenteuses. La seule ombre au tableau est constituée par l'apparition des quelques signes de toxicité hépatique que nous avons observés à partir du sixième mois, car la bonne tolérance du médicament a autorisé des traitements prolongés.

Peut-être l'administration de doses moyennes (500 mg par jour) limiterait-elle l'apparition de signes d'intolérance et de toxicité tout en conservant son efficacité.

Quelle que soit la forme de tuberculose, son ancienneté ou son étendue, l'introduction du 1321 dans les différentes associations médicamenteuses donne des résultats probants : 90 % de bons résultats si l'on s'adresse à des tuberculeux « tout venant ».

Il semble bien que les thioamides puissent être introduits dans les traitements triples classiques et y occuper une place de choix. Le 1321 TH, par son efficacité et sa meilleure tolérance, est destiné, sous réserve d'utiliser des doses moyennes (500 mg) et de surveiller la fonction hépatique (transaminases) à remplacer le 1314 dans les associations médicamenteuses antituberculeuses, grâce à quoi le pronostic général de la tuberculose pulmonaire est nettement favorable. Les échecs (10 %) ont souvent la possibilité de recourir à la chirurgie, ce qui augmente encore le pourcentage de guérison de cette redoutable maladie sociale qu'est la tuberculose pulmonaire.

Le 22 avril 1965,
Le Président de Thèse,
Professeur Claude MOLINA.

Vu :
Le 23 avril 1965,
Le Doyen,
R. CUVELIER.

Clermont-Ferrand, le 27 avril 1965.
N° 26/65 — Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur,
E. LAPALUS.

BIBLIOGRAPHIE

- ABE M., NARITA H., SHIRAISHI K., BABA K. et YAMOKA S. — Use of ethionamide in pulmonary tuberculosis complicated by diabetes. — *Kosan Kinbyo Kenkyn-Zani*, mai 1963, **16**, 288-294.
- BENHAMOU J.P., BERTHELOT P. et FAUVERT R. — Lésions hépatiques d'origine médicamenteuse. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1962, **6**, 583-590.
- BERNARD E., ISRAEL L., PARIENTE D. et WEIL B. — Résultats favorables de la chimiothérapie antibacillaire sextuple dans les tuberculoses pulmonaires invétérées. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1963, **27**, 197.
- BERNARD E. et KREIS B. — La résistance du bacille de Koch aux médicaments antibacillaires. Problèmes biologiques, cliniques et thérapeutiques. — XIV^e Congrès de la Tuberculose, 1 vol. (Masson et C^{ie}, édit.), Paris, 1964.
- BERNHEIM M., VIALIER J. et CAYRE R.M. (Mlle). — La tuberculose humaine à bacille bovin. — *Presse Médicale*, 1962, **5**, 197-199.
- BRITISH TUBERCULOSIS ASSOCIATION. — Ethionamide, Pyrazinamide and Cycloserine in the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis. — *Tubercle*, 1963, **44**, 195-214.
- BROUET G. — Observations on the antituberculous effectiveness of alpha-ethyl-thioisonicotinamide in tuberculosis in humans. — *Amer. Rev. Tub.*, 1959, **79**, 6.
- BROUET G., MARCHE J., CHEVALLIER J., NICOLLE N.M. et NEVOT P. — Traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire commune par l'association d'isoniazide et d'éthionamide. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1961, **25**, 145-190.
- BROUET G., CHEVALLIER J. et NEVOT P. — Etude préliminaire du 1321 TH ou thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique dans la tuberculose pulmonaire commune de l'homme. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1962, **26**, 1187-1203.
- CANETTI G., KREIS B., THIBIER R. et GROSSET J. — Fréquence et caractères de la résistance primaire dans 2.145 cas de tuberculose pulmonaire non encore traités, provenant de diverses régions de France. — Société de la Tuberculose, 14 novembre 1964.
- CHADOURNE, DUCHET-SUCHAUX et IOANNOU. — Communication orale. — Société Française de la Tuberculose, 1964, **28**, 1310.
- CHICOU J., HERTRICK G., LAHLOU M., LE HIR M., MERCIER A., NEEL R., RIST N. et VINCENT J. — Enquête contrôlée sur 3 types de traitement per os de la tuberculose pulmonaire réalisée au Maroc, à Tanger (I.N.H. + éthionamide, I.N.H. + P.A.S., I.N.H. seul). Premiers résultats après un an d'observation. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1961, **25**, 1031-1056.

- COTTIN S., COZAN R. et VERAN P. — A propos des ictères de l'éthionamide. — *Le poumon et le cœur*, 1964, **5**, 303-318.
- DE VOOGD A. et MOUNEY M. — Intérêt du traitement de la primo-infection tuberculeuse sévère par l'association I.N.H.-éthionamide. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1961, **25**, 411-421.
- DRAPELA J., KUBIK A., MYSLIVECEK J. et REIL I. — The incidence of side effects due to Isoniazid, Streptomycine and P.A.S. in 255 Patients with Bacillary Tuberculosis. — *Rozhledy V Tuberkulose*, 1965, **25**, 144-151.
- DUBOST P., FOURNEL J., GANTER P., JULOU L., LAVILLE J., MYON J. et PASCAL S. — Produits 1314 TH (8.545 R.P.) ou éthionamide et 1321 TH (9.778 R.P.). Toxicité aiguë et toxicité à terme (3 mois) (Communication personnelle).
- DUCHET-SUCHAUX L. — Utilisation du pyrazinamide en sanatorium. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1962, **26**, 755-757.
- ETUDE INTERNATIONALE SUR L'EFFICACITE DE LA CHIMIO-THERAPIE. — *Bulletin de l'U.I.C.T.*, 1964, vol. XXXIV, n° 2.
- FAUVERT R. — Intérêt et limites de l'exploration fonctionnelle du foie. — *Rev. Méd. Franç.*, 1962, 205-210.
- GERBEAUX J. et BACULARD A. — Incidents et accidents du traitement par l'éthionamide chez l'enfant. Quatre cas d'ictère (d'après 80 observations d'enfants traités par l'éthionamide). — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1963, **114**, 673-684.
- GRUMBACH F., RIST N., LIBERMANN D., MOYEUX M., CALS S. et CALVEL S. — Activité antituberculeuse de certains thioamides isonicotiniques substitués sur le noyau. — *C.R. Acad. Sci.*, 1956, **242**, 2187.
- GRUMBACH F. — Le traitement de la tuberculose expérimentale de la souris par l'association isoniazide-éthionamide à différentes doses. Application des résultats à la posologie clinique. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1961, **25**, 1365-1385.
- HAMILTON E.J., EIDUS L. et LITTLE E. — A comparative study in vivo of isoniazid and alpha-ethylisonicotinamide. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1962, **85**, 407.
- HOULDING T.S. (Jr) et GOLDSTEIN S. — Hepatotoxicity due to ethionamide. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1962, **86**, 252.
- JANECK. — 1314 et ulcère peptique. — *Rozhledy V Tuberkulose*, 1963, **10**, 700.
- KREIS B. — Résistance primitive en tuberculose. — *Le Poumon et le Cœur*, 1962, **5**, 435.
- KREIS B. et HAZEMANN J.J. — Les tuberculoses pulmonaires tertiaires d'emblée cliniquement rebelles aux antibiotiques et à la chimiothérapie. — *Le Poumon et le Cœur*, 1962, **18**, 959.
- LEES A.W. — Ethionamid and Isoniazid in previously untreated cases of pulmonary tuberculosis. — *Dis. Chest.*, 1964, **3**, 247-250.

- LEVI-VALENSI A. et MOLINA Cl. — Le traitement extra-hospitalier de la tuberculose pulmonaire par les antibiotiques. — J. Pneumo-Phtisio. d'Afrique du Nord, 1958, **4**, 177.
- LEVI-VALENSI A. et MOLINA Cl. — Les limites du traitement de la tuberculose pulmonaire par les antibiotiques. Les indications secondaires du traitement chirurgical. — Rev. Tuberc. (Paris), 1961, **25**, 868-873.
- LEVI-VALENSI A., LEVI-VALENSI P. et FARISSE P. — Tuberculose, isoniazide et carence en vitamine B6. — Rev. Tuberc. (Paris), 1962, **26**, 634-643.
- LIBERMAN D., RIST N., GRUMBACH F., CALS S., MOYEUX M. et ROUAIX A. — Etudes dans le domaine de la chimiothérapie anti-tuberculeuse. Sixième mémoire : thioamides isonicotiniques substitués en position 2 par un radical hydrocarboné. — Bull. Soc. Chim. Fr., 1958, **40**, 687.
- MOLINA Cl., GOUJON M. et COSTAGLIOLA M. — Notre expérience du 1314 TH dans le traitement des tuberculoses pulmonaires chroniques. — J. Pneumo-phtisio. d'Afrique du Nord, 1960, **1**, 43.
- MOLINA Cl., AMOUCH P., SIRVEN J. et LEVI-VALENSI P. — Le test au tryptophane en pratique phtisiologique. — Rev. Tuberc. (Paris), 1961, **25**, 1057-1065.
- MOLINA Cl. — Les carences vitaminiques B chez les tuberculeux pulmonaires traités par les médications antibacillaires. — Sem. Hôp. Paris, 1963, **24**, 1125-1131.
- MOLINA Cl. — Complications métaboliques et endocriniennes de la chimiothérapie. — Dix-septième Conférence internationale de la Tuberculose, Rome, 24-28 septembre 1963.
- MOLINA Cl., CHEMINAT J.Cl. et PETIT R. — Allergie à l'isoniazide. — Clermont Méd., 1964, **55**, 115-123.
- MOLINA Cl., SIROT J., CHEMINAT J.Cl. et PETIT R. — A new drug against pulmonary Tuberculosis : 1321 TH (Propyl 2 isothionicotinamide). — VIII^e International Congress on diseases of the chest. Mexico, 11-15 octobre 1964.
- MOLINA Cl., SIROT J., CHEMINAT J.Cl. et PETIT R. avec la collaboration de MM. MONS, TERRIER et AIACHE. — Le thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique (ou 1321 TH) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. — Rev. Tuberc. (Paris), 1964, **28**, 1261-1288.
- MOLINA Cl., CHEMINAT J.Cl., PETIT R. et MOLKHOUE P. — Allergie à l'isoniazide (Traitement désensibilisant par voie orale). — Rev. Franç. d'Allergie, 1965, **1**, 29-36.
- NOUFFLARD-GUY LOE H. et BERTEAUX S. — Etude expérimentale de l'activité antituberculeuse d'un thioamide isonicotinique voisin de l'éthionamide, le 1321 TH (9.778 R.P.). — Rev. Tuberc. (Paris), 1962, **26**, 1204-1215.
- OUDET P., ROEGEL E., BONNER C. et SOMMER M. (Mlle). — Résistance d'emblée et résistance secondaire aux médicaments tuberculostatiques (bilan de 3 années : 1960, 1961, 1962). — Rev. Tuberc. (Paris), 1963, **27**, 287.

- PAFFENBERG. — Ethionamid und Kohlenhydrastoffwechsel. — *Prax. Pneumol.*, 1964, **6**, 430.
- PLUVINAGE R. et LELUC R. — Alcoolisme chronique et carence en pyridoxine. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1962, **113**, 1030.
- RENARD J., JACQUEMET L.R., ENJALBERT M., LAVENU P. et SIROT J. — La tuberculose pulmonaire tertiaire d'emblée cliniquement rebelle à toute antibiothérapie. — *Le Poumon et le Cœur*, 1962, **18**, 975.
- RIST N. — Un nouveau médicament antituberculeux actif sur les bacilles isoniazido-résistants : le thioamide de l'acide alpha-éthylisonicotinique. Etude expérimentale. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1958, **22**, 278.
- RIST N. — L'activité antituberculeuse de l'éthionamide (l'alpha-éthylthioisonicotinamide ou 1314 TH). Etude expérimentale et clinique. — *Adv. Tuberc. Res.*, 1960, **10**, 69-126.
- RIST N. — Le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire par l'association I.N.H.-éthionamide. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1962, **26**, 740-745.
- RIST N. — Le pyrazinamide. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1962, **26**, 752-754.
- RIST N. — The indications for and dosage of ethionamide. Results of Laboratory experiments. — *Selected Papers*, 1964, **8**, 24-37.
- SIRVEN J. — Contribution à l'étude des avitaminoses B6 chez le tuberculeux traité. — Thèse Alger, 1961.
- TAN THIAM HOK. — A comparative study of the susceptibility to ethionamide, thiosemicarbazone and isoniazid of tubercle bacilli from patients never treated with ethionamide or thiosemicarbazone. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1964, **90**, 468-469.
- THIBIER R., LEPEUPLE A., VIVIEN J.N. et GROSSET J. — Résultats de la chimiothérapie chez 221 malades atteints de tuberculose pulmonaire à bacilles initialement sensibles aux antibiotiques majeurs. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1963, **27**, 541-550.
- TSUKAMURA M., TSUKAMURA S., MIZUNO S. et NAKANO E. — The mechanism of action of ethionamide. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1964, **90**, 933-935.
- VERAN P., RIST N., TRICHEREAU R. et MOIGNETEAU C. — Le thioamide de l'acide alpha-éthylisonicotinique ou 1314 TH dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. — *La Presse Méd.*, 1959, **43**, 1597-1600.
- VERAN P., MOIGNETEAU C., GEFFRIAND M., TRICHELEAU R. et CORDIER M. — L'éthionamide 1314 TH) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Sa place possible près de l'isoniazide dans la thérapeutique d'attaque. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1961, **77**, 10.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	Page 17
HISTORIQUE.	» 19
<i>Etudes expérimentales des thioamides.</i>	
METHODE D'ETUDE.	» 23
1. Les malades. Les doses.	
2. La surveillance du traitement.	
ETUDE DE LA TOXICITE ET DE LA TOLERANCE.	» 27
A. — <i>Toxicité.</i>	
a) Les troubles digestifs.	
b) Les troubles neuro-psychiques.	
c) Les troubles cutanés.	
d) Les manifestations diverses.	
B. — <i>La tolérance.</i>	
a) Appareil digestif.	
b) Nutrition.	
c) Le système nerveux.	
d) Le rein.	
e) Le sang et le cœur.	
f) Les tests au tryptophane.	
ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.	» 41
A. — <i>Les malades de l'hôpital.</i>	
a) Etude clinique.	
b) Etude radiologique.	
c) Etude bactériologique.	
B. — <i>Les malades de sanatorium.</i>	
a) Résultats cliniques.	
b) Résultats radiologiques.	
c) Etude bactériologique.	
LE TRAITEMENT AMBULATOIRE.	» 59
ACTION SUR LES TUBERCULOSES EXTRA-PULMONAIRES.	» 61
LA PLACE DES THIOAMIDES DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE.	» 63
a) Bilan global.	
b) Les tuberculoses récentes.	
c) Les tuberculoses chroniques.	
CONCLUSIONS.	» 69
BIBLIOGRAPHIE.	» 75

